UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1970 — N° 3

AUTOMATISATION D'UNE ANALYSE PAR LES SYSTÈMES MULTICOMPARTIMENTAUX EN BIOLOGIE APPLICATION AU MÉTABOLISME DU CALCIUM

THÈSE POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 1970

PAR

Jean-Yves LE GUENEDAL

PHARMACIEN - CHIMISTE DES ARMÉES

MAÎTRE ÈS SCIENCES

DIPLÔMÉ DES CERTIFICATS D'ÉTUDES SUPÉRIEURES
DE CHIMIE GÉNÉRALE I, CHIMIE - PHYSIQUE GÉNÉRALE,
CHIMIE ORGANIQUE, CHIMIE MINÉRALE
PHYSIQUE EXPÉRIMENTALE, RADIOCHIMIE

né à Saint-Laurent-du-Maroni (Guyane), le 7 avril 1942

Examinateurs de la thèse :

MM. P. BLANQUET, Professeur ..... *Président.*

J. DUHAMEL, Professeur ..... } *Juges.*

P. FERRET-BOUIN, Professeur ..... }

1970

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547320_0021

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1970 — N° 3

AUTOMATISATION D'UNE ANALYSE PAR LES SYSTÈMES MULTICOMPARTIMENTAUX EN BIOLOGIE APPLICATION AU MÉTABOLISME DU CALCIUM

THÈSE POUR LE DOCTORAT D'ÉTAT EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 juin 1970

PAR

Jean-Yves LE GUENEDAL

PHARMACIEN - CHIMISTE DES ARMÉES

MAÎTRE ÈS SCIENCES

DIPLÔMÉ DES CERTIFICATS D'ÉTUDES SUPÉRIEURES
DE CHIMIE GÉNÉRALE I, CHIMIE - PHYSIQUE GÉNÉRALE,
CHIMIE ORGANIQUE, CHIMIE MINÉRALE
PHYSIQUE EXPÉRIMENTALE, RADIOCHIMIE

né à Saint-Laurent-du-Maroni (Guyane), le 7 avril 1942

Examinateurs de la thèse :

MM. P. BLANQUET, Professeur ..... *Président.*

J. DUHAMEL, Professeur ..... } *Juges.*

P. FERRET-BOUIN, Professeur ..... }

1970

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON EPOUSE,

A MES DEUX FILLES,

A NOS DEUX FAMILLES,

A TOUS MES AMIS.

A TOUS NOS PROFESSEURS DU SERVICE DE SANTE DES ARMEES.

A NOS ANCIENS MAITRES DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE & DE PHARMACIE de BORDEAUX.

A NOS PROFESSEURS DE LA FACULTE DES SCIENCES.

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE.

- 0 -

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL DE 2° CLASSE J.Y. NICOL

Directeur de l'Ecole de Spécialisation du Service de Santé pour l'armée de Mer et du centre d'études et de recherches biophysiologiques appliquées à la Marine.

Agrégé de Chirurgie

Officier de la Légion d'Honneur.

- 0 -

A MONSIEUR LARVEL,

Professeur de Physique Médicale à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de PARIS.

Nous lui sommes reconnaissant de son assistance technique et n'oublions pas sa très grande gentillesse

A MONSIEUR ROUX,

Professeur de Physique Médicale à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de MARSEILLE.

Nous le remercions de son aimable hospitalité.

A MONSIEUR MARTIN-DUPONT Cl.

Professeur de Clinique Néphrologique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de BORDEAUX.

Toujours bien accueilli dans son service, nous lui sommes très reconnaissant pour son aimable collaboration.

A NOTRE EQUIPE DE TRAVAIL.

Monsieur Bernard BASSE-CATHALINAT

Il nous a aidé dans l'élaboration de ce travail. Nous l'en remercions sincèrement.

Monsieur Gérard COLLIGNON

Il nous a prodigué conseils et encouragements.

A TOUS LES MEMBRES DE L'UNITE 53 (I.N.S.E.R.M.)

Nous tenons à remercier pour leur collaboration technique :

Mademoiselle Christina BETHOUS

Madame Monique ROUAIS.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur P. FERRET-BOUIN

Professeur sans Chaire (Physique Médicale)
Biologiste des Hôpitaux.
Chevalier des Palmes académiques.

Nous sommes profondément honoré de votre présence parmi nos juges.

Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur J. DUHAMEL

Professeur de Physique Médicale et Pharmaceutique
Ancien élève de l'Ecole Polytechnique
Electroradiologiste des Hôpitaux
Officier des Palmes académiques
Chevalier de la Santé Publique.

Toujours bien accueilli dans votre laboratoire, vous n'avez jamais manqué de nous éclairer par l'étendue de vos connaissances en mathématiques et en Physique.

Nous vous sommes très reconnaissant de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans notre jury.

- 0 -

A NOTRE PRESIDENT de THESE

Monsieur le Professeur P. BLANQUET

Professeur de Physique Nucléaire Appliquée
et Radiobiologie
Docteur ès-Sciences Physiques.
Officier des Palmes académiques.
Médaille de Vermeil du Service de Santé de la Marine
Visiting Professor de l'Université de Californie
Berkeley - U.S.A.

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous confier le sujet de cette thèse.

Durant les trois années que nous avons passées dans votre Laboratoire, vous nous avez témoigné votre confiance.

Permettez-nous de vous exprimer notre profonde reconnaissance au moment ou nous quittons avec regret votre Service.

AVANT PROPOS

1er jour.

L'HOMME DIT : "QUE LE CHIFFRE SOIT...." ET LE CHIFFRE FUT.
L'HOMME VIT QUE CELA ETAIT BON, ET COMPTA SUR SES DOIGTS POUR NE PAS L'OUBLIER.
COMME IL N'AVAIT PAS ASSEZ DE DOIGTS, IL INVENTA LE BOULIER.

2ème jour.

L'HOMME DIT : "QUE LE PROGRAMME SOIT...", ET LE PROGRAMME FUT.

3ème jour.

L'HOMME DIT : "QUE L'ORDINATEUR SOIT"... ET L'ORDINATEUR FUT.

4ème jour.

L'HOMME DIT A L'ORDINATEUR : "CROISSEZ ET MULTIPLIEZ"....

5ème jour.

L'HOMME DIT : "QUE L'AUTOMATE NEURONAL SOIT...."

6ème jour.

L'HOMME AURA CREE UN ETRE TOTALEMENT A SON IMAGE, et au

7ème jour.

L'HOMME POURRA SE REPOSER..... ou pourra au moins réaliser ce qui n'est pas encore du domaine de la fiction parce que nous n'arrivons même pas à le concevoir aujourd'hui.

J.M. FONT et J.M. QUINIOU

P L A N

INTRODUCTION 1

CHAPITRE 1

MODELE DE METABOLISME EN BIOLOGIE - METHODE DES INDICATEURS.

I - Introduction 4
II - L'indicateur isotopique 5
III - Système en état stationnaire 7
IV - Définition d'un compartiment ou d'un pool. 8

CHAPITRE II

ETUDE DE LA CINETIQUE DE RENOUVELLEMENT CALCIQUE CHEZ L4HOMME A L'AIDE DU CALCIUM RADIOACTIF.

I - Introduction 11
II - La courbe de décroissance radioactive et son exploitation 12

CHAPITRE III

SYSTEME D'EQUATIONS DIFFERENTIELLES SIMULTANEES, LINEAIRES DU PREMIER ORDRE, HOMOGENES et à COEFFICIENTS CONSTANTS

I - Le système le plus simple 36
II - Le système général 36
1) Le calcul classique 38
2) Le calcul moderne 43
III - Commentaires et conclusions 49
IV - Généralisation 55

CHAPITRE IV

DECOMPOSITION DU FOND COMMUN CALCIQUE EN SES CONSTITUANTS

I - Paramétrage du modèle 62
II - Première équation caractéristique 64
III - Intervention des conditions initiales - La deuxième équation caractéristique 66
IV - Obtention des paramètres désirés 69

CHAPITRE V

UTILISATION DES CALCULATEURS.

Le petit calculateur électronique type 848 MD 72
Le gros calculateur : type IBM 360.44 74

A/ Conditionnement du modèle 75
B/ Ajustement d'une courbe par la méthode des moindres carrés 77
1) - La méthode des moindres carrés 77
2) - Organigramme 82
3) - Programme en Fortran IV
a) Listing 86
b) Vérification du programme sur une courbe théorique 86
c) Applications à des courbes expérimentales 94
d) Conclusions 100
4)- Adaptation du programme à une courbe triexponentielle 101
C/ Détermination des paramètres compartimentaux 102
a) Organigramme 103
b) Listing 105
c) Exemple 106

CHAPITRE VI

APPLICATIONS MEDICALES A QUELQUES CAS CLINIQUES.

I - Introduction 108
II - Résultats de décomposition de fond commun 109
III - Problème des insuffisants rénaux. 112

DISCUSSIONS 119

CONCLUSIONS 124 bis

BIBLIOGRAPHIE 125

INTRODUCTION

On a souvent comparé la situation du biologiste devant les phénomènes qu'il observe à celle de l'électronicien devant ce qu'il appelle une "boite noire".

On entend par là un "système" où les entrées et les sorties sont des grandeurs mesurables mais dont les éléments internes sont supposés inaccessibles.

En ce qui concerne l'homme, la boite noire du biologiste, les mécanismes internes qui en assurent la vie ne sont pas directement observables. Il faut donc que le biologiste ait recours à des artifices lui permettant une étude de l'extérieur.

L'exploration au moyen d'un isotope radioactif et d'un modèle de métabolisme est justement l'un de ces artifices.

Nous avons voulu tout particulièrement tester ce moyen d'étude en l'appliquant au métabolisme du calcium dont on connait la complexité. Cette complexité apparait dans le modèle d'étude par les équations mathématiques et les calculs importants qu'elles impliquent, cette façon de voir les choses laissant perplexes de nombreux biologistes qui acceptent difficilement la représentation d'un phénomène vivant par des équations mathématiques.

D'autre part la biologie courante utilise des calculs simples et les laboratoires ne sont guère équipés pour le calcul, comme le sont les laboratoires de physique ou de chimie.

Des bilans aussi compliqués ne se font que de temps en temps, et il faut le dire , n'attirent pas grand monde.

Ce qui nous a semblé intéressant dans un premier temps, c'est de mettre sur pieds une technique d'exploration mécanisée au maximum, standardisée, de façon à entreprendre de nombreux bilans en vue, dans un deuxième temps, de faire une étude statistique sur les dossiers médicaux constitués de façon à rechercher une corrélation entre les critères compartimentaux et la physio-pathologie.

Car s'il est une science où les mathématiques statistiques sont de première importance, c'est bien en biologie.

C'est ce qui nous a conduit à l'ordinateur.

Notre travail n'a aucune prétention, il a été pour nous une occasion de nous ouvrir la voie de la programmation et de l'ordinateur.

Il est le reflet d'un engagement dans une voie jusqu'alors un peu trop délaissée par le monde médical.

CHAPITRE I

MODELE DE METABOLISME EN BIOLOGIE

METHODE DES INDICATEURS

- 0 -

MODELE DE METABOLISME EN BIOLOGIE

METHODE DES INDICATEURS

- - - -

INTRODUCTION

L'utilisation d'un indicateur isotopique est maintenant courante en biologie pour étudier les cinétiques d'un métabolisme.

Les méthodes classiques, ne faisant pas appel aux isotopes, se trouvent être insuffisantes lorsqu'il faut étudier le métabolisme d'un élément tel que le calcium.

Ce calcium se répartit dans l'ensemble de l'organisme avec bien sûr une affinité toute particulière pour l'os.

Or ce "système" n'est pas en totalité accessible au biologiste qui veut des informations sur le devenir du calcium total.

Le sang se trouve être le seul élément aisément accessible à l'expérimentation, c'est de plus par lui que l'organisme est alimenté en calcium et épuré de celui-ci.

L'information recueillie à son niveau est donc, dans une certaine mesure, la résultante des phénomènes périphériques du métabolisme calcique.

La simple description morphologique des courbes de sortie (sanguine, d'excrétion), dans le but d'établir une corrélation statistique de ces critères morphologiques avec les éléments cliniques de diagnostic ou de pronostic est bien souvent insuffisante et oblige à une étude plus poussée.

A l'intérieur de ce système il se passe des échanges plus ou moins complexes que l'on veut chiffrer.

Il faut donc définir ce système par des paramètres et les relier à ceux que l'on peut directement mesurer par des équations mathématiques. C'est le but du modèle de métabolisme qui sera choisi, ainsi que les paramètres qui le définissent de façon à ce qu'ils expliquent au mieux le phénomène global traduit au niveau du sang.

Le traitement mathématique à partir des données expérimentales permettra une connaissance de ce système et une prévision de son évolution ultérieure.

En résumé l'indicateur isotopique comme moyen de détection, et le modèle mathématique comme moyen de calcul peuvent être d'excellents outils de travail, ne serait-ce que pour mettre en évidence l'incompatibilité de certaines hypothèses.

II - L'INDICATEUR ISOTOPIQUE

Isotope de l'élément dont on veut étudier le métabolisme, l'indicateur isotopique est repérable par le rayonnement qu'il émet, l'intensité de ce rayonnement étant proportionnelle à la quantité de matière rayonnante.

- Du point de vue qualitatif le rayonnement émis étant une caractéristique de l'atome la détection est indépendante de la structure chimique dans laquelle est engagé l'atome marqué.

- Du point de vue quantitatif, la méthode permet des dosages dans le domaine des microgrammes : c'est là l'originalité de la méthode qui présente sur les méthodes classiques de la physiologie et de la biochimie l'avantage de permettre une mesure de l'activité métabolique d'un système en équilibre.

Il suffira d'introduire une infime quantité d'atomes marqués dans l'organisme pour ne pas perturber le système préexistant supposé en équilibre et pour recueillir des informations quantitativement valables.

Cependant, la validité de la méthode des indicateurs repose sur un postulat :

l'isotope radioactif utilisé doit avoir le même comportement que l'atome stable.

Autrement dit, la masse de l'isotope radioactif doit être aussi proche que possible de celle du corps stable afin d'éviter un "effet isotopique", lequel peut se manifester par des vitesses de réaction différentes de celles du corps stable, en particulier si le mécanisme en question est lent.

Pour un atome léger tel que l'hydrogène, l'augmentation relative de la masse des isotopes est importante et dans ce cas on est en droit de formuler quelques réserves quand à la superposition de leur comportement avec celui de l'hydrogène. Pour des atomes plus lourds le problème est moins gênant.

III - SYSTEME EN ETAT STATIONNAIRE.

Il existe un certain nombre de systèmes dont une classification a été donnée par VOGEL, basée principalement sur le rôle de la variable temps.

Si nous introduisons un ion minéral marqué dans le sang d'un sujet (Ca^{2+}), cet ion va être le siège d'un certain nombre de processus physico-chimiques qui auront pour résultat, outre une modification chimique possible, celui de lui faire quitter le plasma sanguin pour aller vers un espace extra-vasculaire (tissus, liquides interstitiels, liquides d'excrétion).

Le sang ayant aussi bien des fonctions d'épuration que d'alimentation tissulaire le processus de départ est reversible et un retour vers le plasma sanguin est certain.

Nous aurons donc des échanges entre le sang et l'espace extra-vasculaire.

Ces échanges sont directement accessibles à la mesure : il suffit d'étudier la variation de la radioactivité spécifique sanguine en fonction du temps.

Un système sera donc défini pour un certain nombre de paramètres.

Lorsque ces paramètres sont constants dans le temps le système est dit stationnaire.

Nous conviendrons de considérer qu'un système est en état stationnaire chaque fois que l'on pourra négliger la variation des paramètres qui le définissent pendant la durée de l'expérimentation.

Les systèmes biologiques sont généralement stationnaires, les organismes vivants bien que soumis à la croissance, au vieillissement, aux perturbations physiologiques, sont assujettis à un ensemble de mécanismes régulateurs assurant leur homéostasie.

IV - DEFINITION D'UN COMPARTIMENT OU D'UN "POOL".

Nous savons qu'après introduction d'un ion minéral dans le système sanguin d'un sujet cet ion est le siège de processus physico-chimiques à savoir :

1°) un déplacement spatial à l'intérieur même du système sanguin ou en direction d'un espace organique et inversement, Une sortie irréversible du système organique par excrétion a également lieu.

Ces changement spatiaux se font avec une certaine intensité et nous pouvons parler de "cinétique de remplacement".

2°) une transformation chimique affectant l'ion minéral (la structure à laquelle il est lié), nous parlerons alors de "cinétique de transformation".

En réalité les deux phénomènes coexistent et la distinction n'est que formelle, un compartiment et un pool se définissant de manière identique :

"Un compartiment ou un pool est constitué par l'ensemble des molécules, atomes, ou entités chimiques d'une espèce donnée ayant une probabilité égale de subir un évènement défini, décelable".

Il faut entendre par probabilité égale, toute probabilité non significativement différente.

Quant à l'évènement, c'est soit un déplacement spatial, soit une transformation chimique.

En ce qui concerne le calcium nous expliciterons cette définition par l'étude de la cinétique de renouvellement du calcium chez l'homme.

CHAPITRE II

ETUDE DE LA CINETIQUE DE RENOUVELLEMENT CALCIQUE CHEZ L'HOMME A L'AIDE DU CALCIUM RADIOACTIF.

- 0 -

ETUDE DE LA CINETIQUE DE RENOUVELLEMENT CALCIQUE CHEZ L'HOMME A L'AIDE DU CALCIUM RADIOACTIF.

I - INTRODUCTION

Avant l'utilisation du calcium radioactif le métabolisme calcique était étudié au moyen de bilans statiques. On évaluait les entrées et les sorties de calcium et la différence donnait un bilan positif, négatif ou nul. Ce bilan et les déterminations de la calcémie, calciurie, et calcium fécal constituaient à peu près les seuls moyens d'investigation.

On pouvait également étudier la réaction de l'organisme après avoir provoqué un déséquilibre de l'un des paramètres (hypercalcémie provoquée). Il s'agissait là d'une méthode d'investigation dynamique puisqu'on suivait l'évolution en fonction du temps d'un paramètre modifié ; mais c'était une dynamique "réactionnelle".

Ce n'est que par l'utilisation du calcium radioactif que l'on a pu pousser plus loin l'étude du métabolisme calcique en étudiant un système organique sans modifier son équilibre, au moyen d'une théorie dite des "compartiments" qui veut représenter par un modèle les échanges du calcium dans l'organisme vivant.

II - LA COURBE DE DÉCROISSANCE RADIOACTIVE ET SON EXPLOITATION.

Nous injectons dans la veine d'un patient une quantité pondérale négligeable de calcium radioactif (calcium 45), et nous effectuons des prises de sang rapprochées au début puis nous les espaçons à 24 heures par la suite.

Si nous portons sur un graphique l'évolution de la radioactivité spécifique en fonction du temps, nous obtenons la courbe suivante sur papier semi-logarithmique :

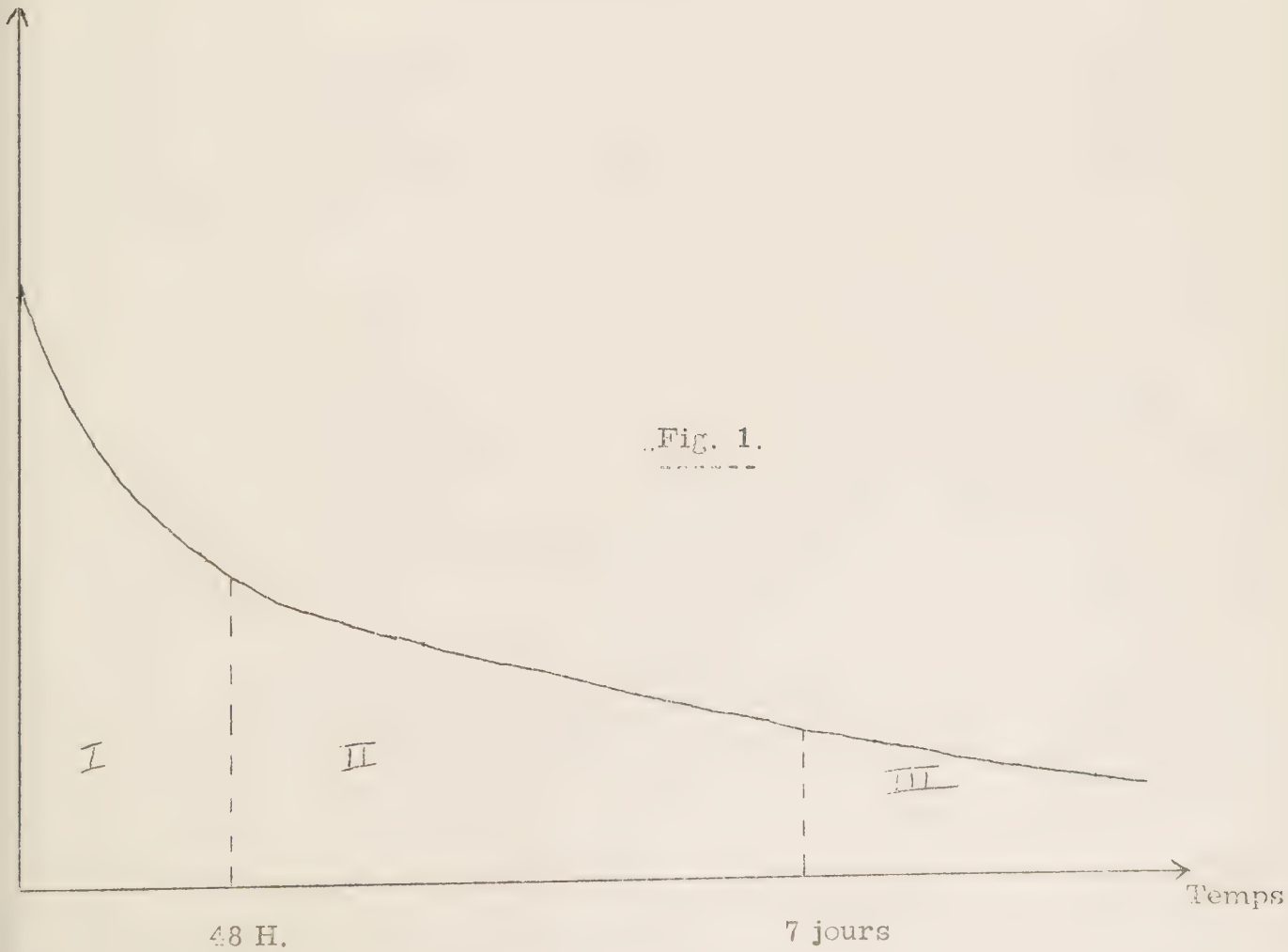


Fig. 1.

Nous constatons qu'elle peut se subdiviser en trois parties :

La portion I : correspond à un phénomène rapide.

La portion II : est représentée avec une bonne précision par une exponentielle (une droite en semi-log.). La courbe se redresse, le phénomène est plus lent.

La portion III : Au-delà de 7 jours nous avons une nouvelle portion linéaire, de pente plus faible que la première correspondant à un phénomène encore plus lent, qui serait un échange du calcium facilement échangeable avec la molécule d'hydroxyapatite fondamentale.

Nous nous limiterons à l'étude des parties I et II. L'exploitation de la partie III nous conduirait à une étude ayant une période de plus de deux semaines. Néanmoins cette étude a été conduite par NEER et Coll. (1967).

1 - Exploitation de la partie linéaire monoexponentielle (II).

En opérant dès le début à une échelle de temps plus grande (de l'ordre de 24 heures) nous aurions eu une droite, la partie (I) correspondant au phénomène rapide aurait été masquée. La courbe globale étant alors une fonction exponentielle simple :

$$Rs\,(t) = Rs_o\, e^{-at}$$

- Rs représente la radioactivité spécifique qui est, rappelons-le le rapport entre le nombre d'atomes marqués et celui d'atomes stables.

a) Etude qualitative - Formulation du modèle

Le phénomène pourrait être représenté par le système suivant :

- un compartiment central renfermant une masse P de calcium.
- des entrées Ve et des sorties Vs de calcium, égales en valeur absolue de sorte que P soit constant dans le temps (système stationnaire) Ve et Vs sont également des constantes, ces vitesses représentent une quantité de calcium par unité de temps.

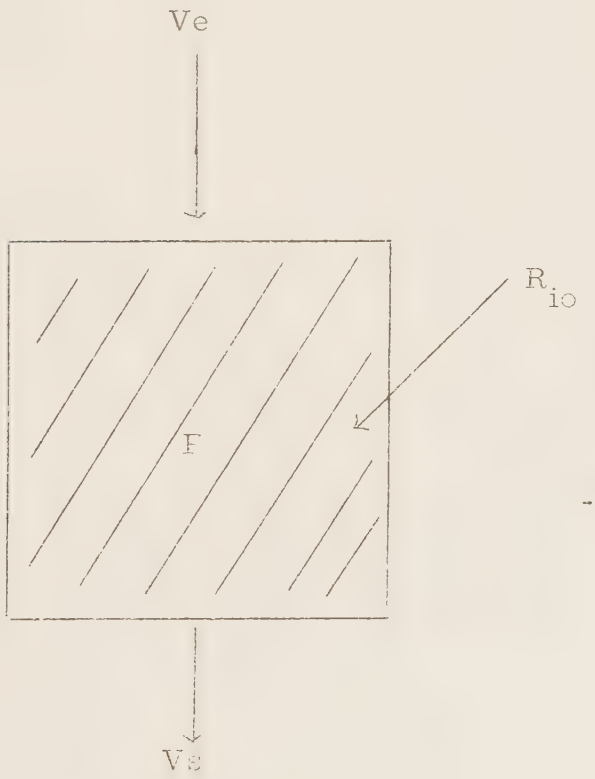


Fig. 2

Si au temps $t = 0$, nous injectons une quantité R_{io} de calcium radioactif dans P et que nous supposons une homogénéisation quasi-instantanée d'une part, et que, d'autre part la sortie irréversible en calcium soit régie par la loi : $-\frac{dR}{dt} = -a.\ R$, qui exprime que la variation de la radioactivité en fonction du temps est proportionnelle à la radioactivité à chaque instant, nous aurons en intégrant :

$$R = R_{io}\ e^{-at}$$

Soit en radioactivité spécifique :

$$Rs = R_{so}\ e^{-at} \qquad R_{so} = \frac{R_{io}}{P}$$

Donc ce modèle "simule" la courbe expérimentale.

Nous pouvons donc considérer que l'ensemble du calcium labile de l'organisme constitue un compartiment, lequel est défini par rapport à une sortie irréversible, ce que montre la courbe qui tend vers zéro quand le temps augmente "indéfiniment".

Pour reprendre les termes de la définition d'un compartiment :

- l'ensemble des entités chimiques d'une espèce donnée (qui est ici la masse du calcium labile P de l'organisme) aurait la même probabilité de subir un évènement défini, décelable (ici la sortie irréversible du calcium). Cela exprime l'homogénéité du compartiment.

Ce compartiment et ses échanges constituent un système possédant deux sortes de paramètres :

1°) Un paramètre dimensionnel : Masse P de calcium qui le constitue.

2°) Un paramètre cinétique : La quantité de calcium qui sort du compartiment par unité de temps.

Le calcul montre que la dimension de ce compartiment est supérieure à la seule masse sanguine.

Le volume de distribution du traceur, à l'échelle de temps considéré, est supérieur au volume sanguin.

Le sang accessible à l'expérimentation, n'est qu'une fraction du compartiment P, ce qui est logique car l'ion calcium est suffisamment petit pour diffuser rapidement dans l'organisme, vers des sites où il jouera un rôle essentiel.

b) Etude quantitative.

Nous pouvons envisager une étude quantitative du métabolisme calcique en utilisant ce compartiment de calcium labile et en paramétrant le système d'après les grandes voies physiologiques du métabolisme calcique :

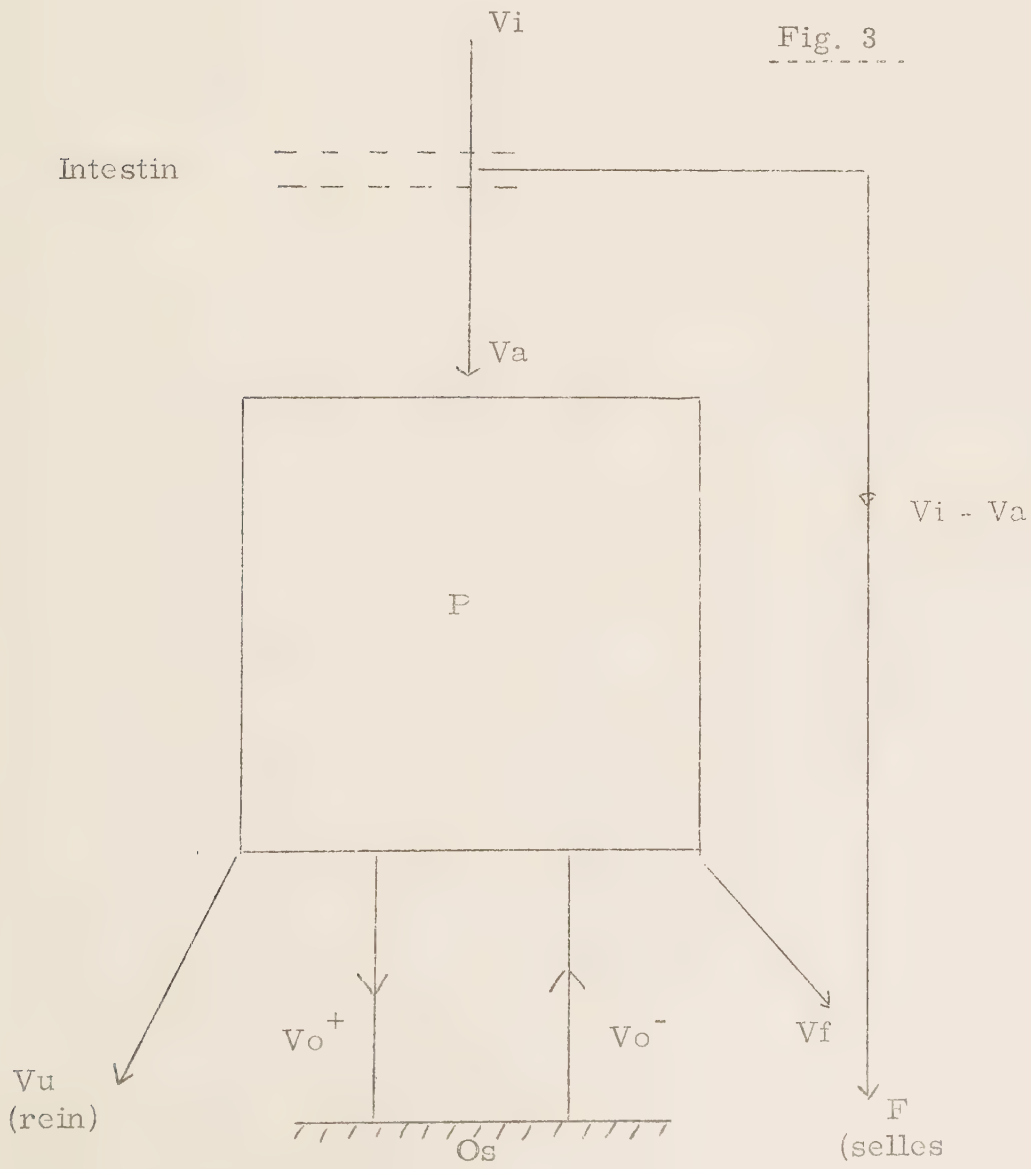
- Le Calcium ingéré est partiellement absorbé au niveau de la muqueuse intestinale, partie haute du système digestif, et passe dans le sang d'où il diffuse dans l'organisme, (compartiment unique de calcium labile), et inversement.

- Le Calcium est excrété par le rein et par l'intestin (secrétion endogène).

- L'os est soumis aux phénomènes d'accrétion et de résorption.

Nous aurons donc l'organigramme des échanges suivants, qui est celui donné par MILHAUD.

Fig. 3



Paramètres du Métabolisme Calcique.

P = Masse en calcium du compartiment.

Va = Calcium absorbé par l'intestin.

Vi = Calcium urinaire.

Vu = Calcium Urinaire.

Vf = Calcium endogène fécal.

Vo^- = Ostéolyse

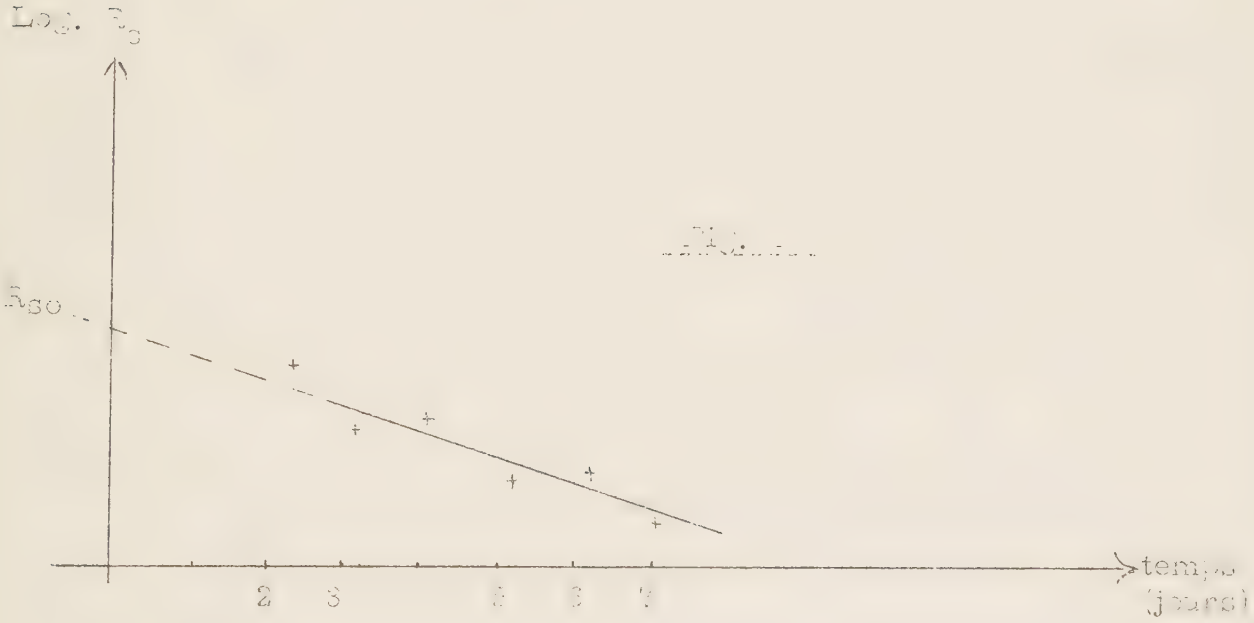
Vo^+ = Accrétion osseuse.

Mesure du fond commun P.

Cette masse de calcium labile P est aussi appelée fond commun calcique.

Si R_{io} est la quantité radioactive en ^{45}Ca injecté au temps t = 0 (injection supposée instantanée), Rs (t) la radioactivité spécifique au temps t, la courbe expérimentale est :

$$Rs\,(t) = Rso\, e^{-at}$$



Par extrapolation à l'origine de la courbe nous avons Rso.

Or par définition :

$$Rso = \frac{R_{io}}{P} \quad \text{d'où}$$

$$\boxed{P = \frac{R_{io}}{Rso}}$$

- Calcul de la vitesse de sortie totale du fond commun (V_T)

$$V_T = Vu + V_f + Vo^+ - Vo^-$$

Vo^- peut être négligé car le retour en calcium radioactif de l'os n'a pas le temps de se faire pendant l'expérience. C'est un phénomène plus tardif. Donc :

$$V_T = Vu + V_f + Vo^+$$

La sortie totale du calcium hors du fond commun est égale à :

$$V_T \cdot dt = \frac{dR}{Rs}$$

$$V_T = \frac{dR}{dt} \cdot \frac{1}{Rs}$$

comme $R = R_{io}\, e^{-at}$, $\frac{dR}{dt} = -aR$

d'où $V_T = \frac{-aR}{Rs} = -aP$

Ce signe moins indique une sortie du pool en valeur absolue :

$$V_T = a \cdot P$$

V_T est aussi appellé taux de renouvellement ou "turn-over", il représente la quantité de calcium renouvellant le pool par unité de temps.

- Calcul de Vu :

Il se fait par la détermination de la calciurie ou par la détermination de la radioactivité urinaire.

- Mesure de V_f, vitesse d'excrétion fécale.

Il existe deux méthodes :

- I °)- La première consiste à écrire que la radioactivité spécifique excrétée par l'urine et par l'intestin est la même que la radioactivité spécifique sanguine à partir de 48 heures après l'injection, d'où :

$$\frac{V_f}{Vu} = \frac{R_f}{Ru}$$

$$V_f = Vu \cdot \frac{R_f}{Ru}$$

- 2°) - La deuxième consiste à écrire que :

$$V_f \cdot dt = \frac{dR_f}{Rs}$$

$$V_f\, dt = \frac{dR_f}{Rso\ e^{-at}} \quad ; \text{puis } dRf = V_f \cdot Rso\ e^{-at} \cdot dt$$

$$R_f = V_f \cdot Rso \int e^{-at} \cdot dt + k = - \frac{V_f\ Rso}{a}(1 - e^{-at})$$

car, quand $t = 0$ $\quad R_f = 0$ $\quad$ d'où $K = \frac{V_f\ Rso}{a}$

Si le Rf est la radioactivité totale des selles entre les temps t_1 et t_2 on aura la valeur de V_f :

$$V_f = \frac{a \cdot R_f}{Rso} \cdot \left[\frac{1}{1 - e^{-at}} \right]_{t_2}^{t_1}$$

- Mesure de la fixation osseuse (Vo^+)

On utilise la relation : $V_T = Vu + V_f + Vo^+$

$$\boxed{Vo^+ = V_T - (Vu + V_f).}$$

- Mesure de l'absorption intestinale et vitesse d'ostéolyse.

Le calcium alimentaire Vi est calculé à partir de tables donnant la teneur en calcium pour 100 g. de substance ingérée.

Le calcium fécal total F est dosé après calcination des selles.

Ecrivons que la somme des sorties est égale à l'entrée en calcium :

$$Va + Vo^- = V_T$$

d'autre part,

$$F = V_f + V_i - Va$$

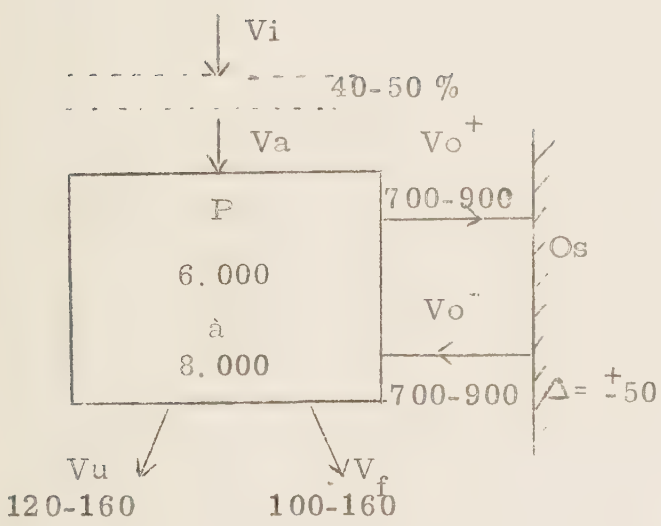
De ces deux dernières relations, nous tirons facilement Vo^- et Va

Le rapport $\frac{Va}{Vi}$ x 100 nous donne le pourcentage d'absorption intestinale.

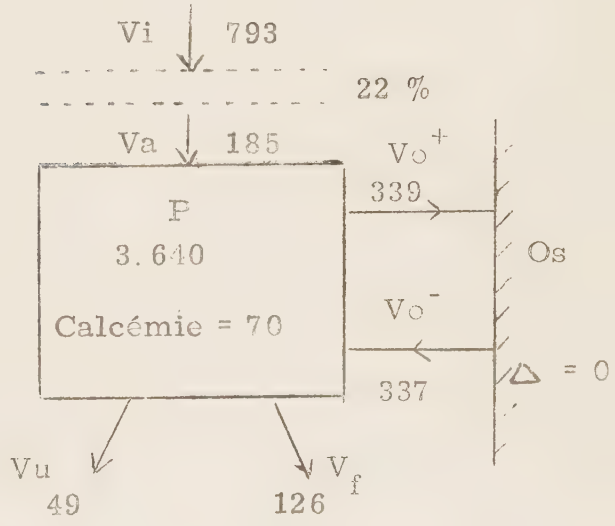
Cette méthode donne dans l'ensemble de bons résultats, et rend de nombreux services aux cliniciens.

c) Application à quelques cas cliniques.

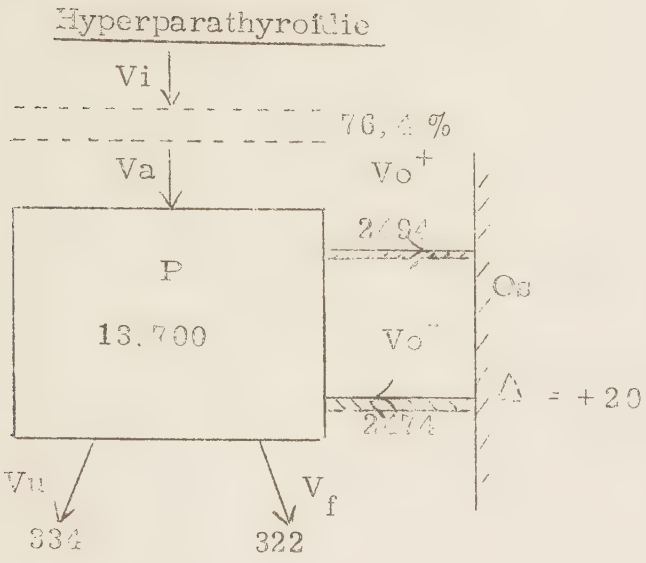
Voici quelques bilans types des principales affections du métabolisme calcique obtenus dans notre Laboratoire (BLANQUET-COLLIGNON) (Les résultats sont exprimés en mg de Calcium).

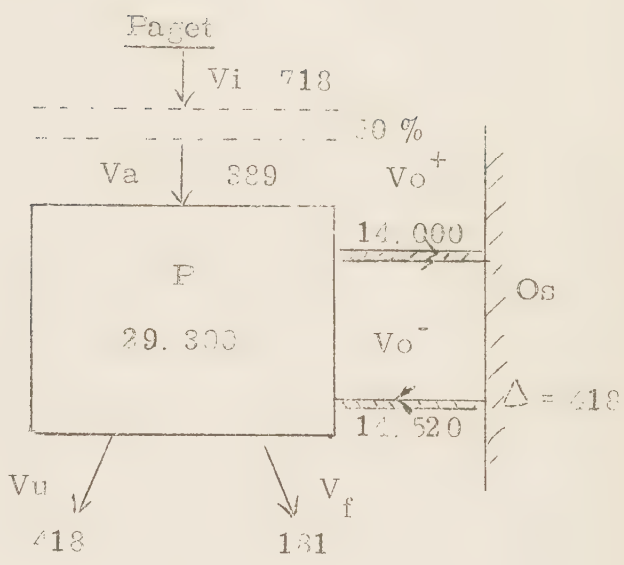


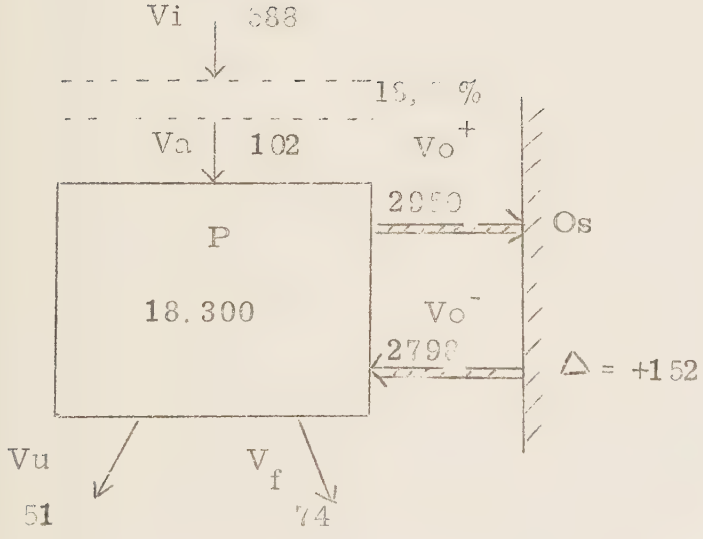
Sujet Normal



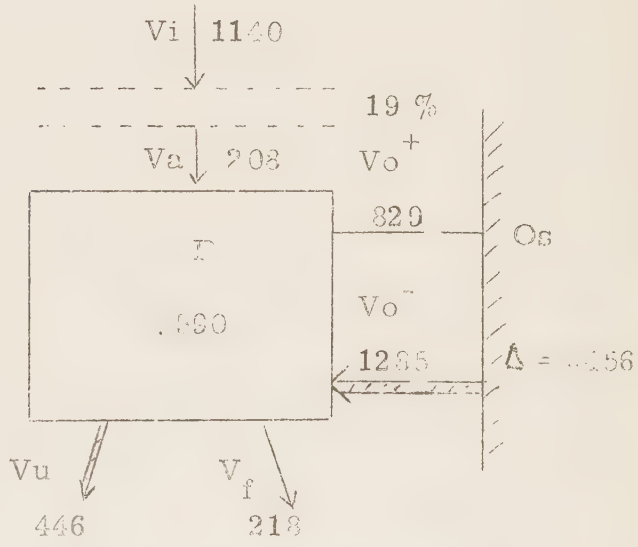
Hypoparathyroïdie





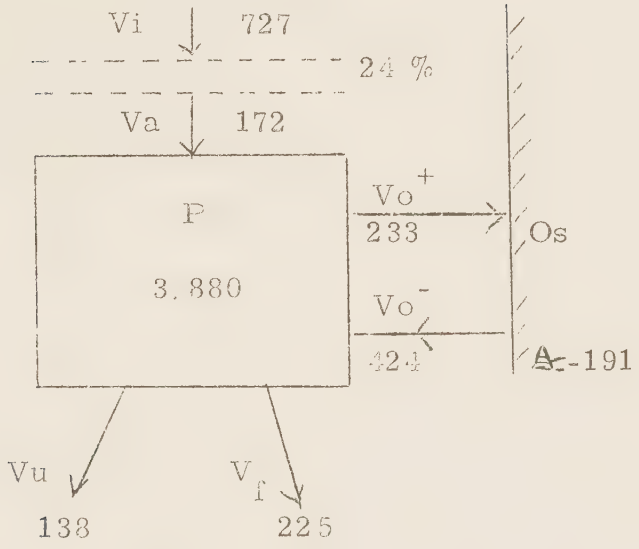


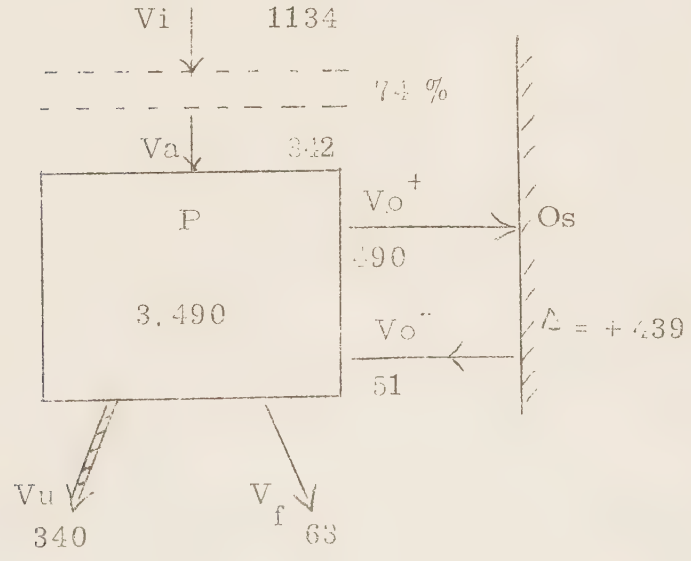
Ostéomalacie (d'apport)



Lithiase avec bilan $\Delta < 0$

Ostéoporose cortisonique





Lithiase avec bilan $\Delta > 0$

2 - Exploitation de la courbe totale (de 0 à 7 jours).

Lorsqu'on fait une étude plus détaillée entre 0 et 48 heures de la radioactivité spécifique sanguine on s'aperçoit que celle-ci est une fonction très fortement décroissante au début s'amortissant progressivement pour avoir l'allure d'une exponentielle simple après 48 heures.

Ce régime transitoire prouve que l'homogénéisation du fond commun P n'est pas instantanée.

Disons tout de suite que cette partie de courbe est représentée correctement par une somme de trois exponentielles dont les valeurs des décré ments vont en décroissant de la première à la dernière.

La courbe générale est donc une somme de quatre exponentielles (MILHAUD).

a) Choix d'une courbe d'approche

La courbe expérimentale est établie point par point et le nombre de ces points est généralement restreint.

Si la courbe présente des accidents (du type point d'inflexion) il est impossible de les déceler.

Nous admettons donc que la courbe est régulièrement décroissante et traçons à travers les points expérimentaux la courbe la plus régulière.

Dans ces conditions la fonction polyexponentielle est celle qui approche le mieux la courbe expérimentale.

Mais alors une nouvelle difficulté apparaît, celle de choisir le nombre d'exponentielles ainsi que le souligne SHEPPARD.

Très généralement trois exponentielles suffisent (MILHAUD). Pour notre part en rechercher un nombre supérieur est dérisoire à moins de pouvoir étudier la courbe en continue.

Pour expliquer et chiffrer cette homogénéïsation du fond commun il nous faut un modèle.

b) Choix du modèle.

Un système à quatre compartiments dont l'un d'eux est ouvert sur l'extérieur répond à la question quand à la formulation mathématique, ce qui nous donne le diagramme des échanges (représenté Fig. 5).

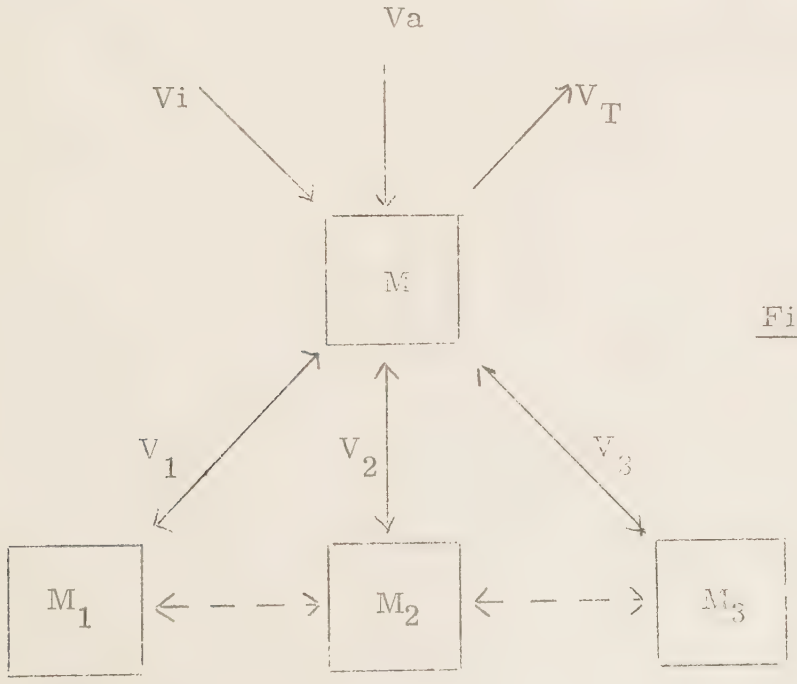


Fig. 5

Où M : est le compartiment sanguin

et $M_1 + M_2 + M_3 + M = P$ (fond commun)

L'espace extravasculaire est donc fragmenté en 3 compartiments M_1, M_2, M_3, ayant quantitativement des échanges différents avec le sang.

Chaque compartiment rassemble une masse de calcium homogène soumise à la même loi d'échange avec le sang. Nous avons dans l'ordre V_1 V_2 V_3, ces vitesses étant grosso-modo dans un rapport de 10.

On voit donc apparaître un compartiment d'échange rapide (M_1), un compartiment d'échange moyen (M_2), un compartiment d'échange lent (M_3).

Les flèches en pointillés montrent que les échanges M_1 - M_2 et M_2 - M_3 sont considérés comme négligeables par rapport aux échanges avec M.

Mais nous pouvons avoir d'autres diagrammes d'échanges :

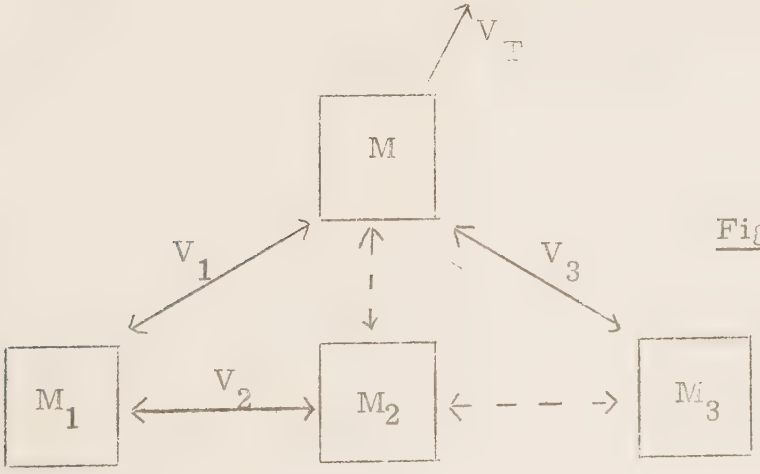


Fig. 6

Sur la fig. 6 les échanges $M \longleftrightarrow M_2$ et $M_2 \longleftrightarrow M_3$ sont négligeables.

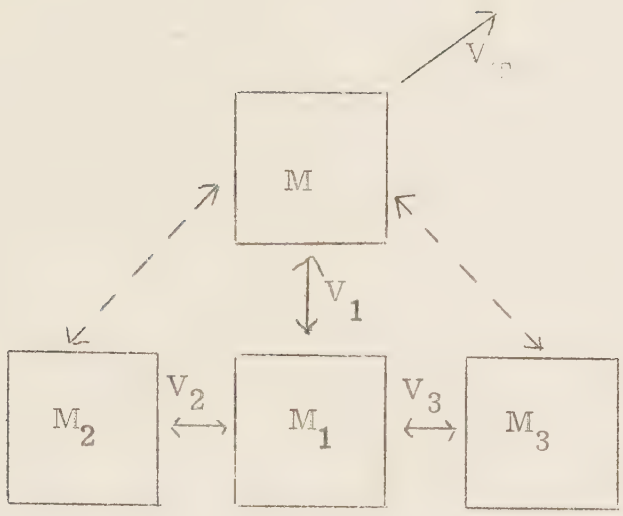


Fig. 7

Sur la Fig. 7 les échanges $M \longleftrightarrow M_2$ et $M \longleftrightarrow M_3$ sont négligeables.

On peut avoir de nouvelles combinaisons suivant que l'on fasse sortir le Vo^+ du compartiment M ou M_3 (Fig. 8).

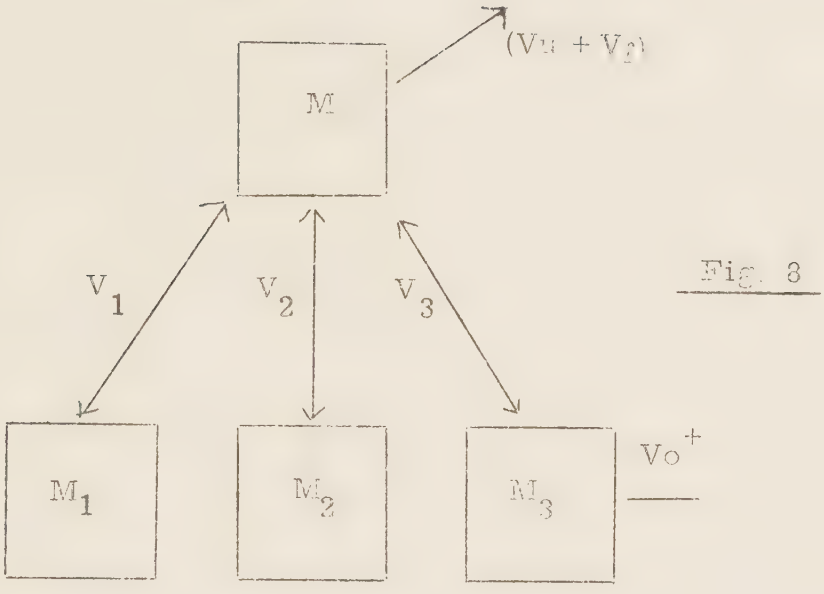


Fig. 3

Il faut donc choisir le modèle selon sa conviction. Rien ne dit que le phénomène réel soit représenté par l'un d'eux, il est peut être intermédiaire de ces états extrêmes, un peu comme en chimie où l'on représente l'état de la molécule par des formules limites.

Tout ceci n'est qu'une représentation commode qui permet un traitement mathématique. Car c'est là le gros problème ; de la mise en équation résulte la difficulté de la résolution mathématique.

Nous avons décidé de choisir le modèle adapté par MILHAUD, (qui néglige tous les échanges par rapport à ceux qui ont lieu avec le sang) (Fig. 1).

La résolution mathématique de ce modèle sera faite dans le chapitre IV.

c) Remarques au sujet du mode opératoire.

- Choix de l'isotope.

Les deux seuls isotopes pratiquement utilisables sont le Calcium 45 et le Calcium 47.

- Le calcium 45 : C'est un émetteur de rayons bétas purs de faible énergie (0. 25 Mev) et de période égale à 165 jours.

- Le calcium 47 : C'est un émetteur de rayons bétas doubles (0. 66 Mev et 1. 96 Mev) et gamma (1. 31 Mev), de période égale à 4,7 jours.

L'étude expérimentale pouvant durer une semaine nous utilisons le Calcium 45, dont la période est suffisamment grande par rapport à la durée de l'épreuve.

D'autre part c'est celui dont le prix de revient est le plus bas.

Cependant le ^{45}Ca présente l'inconvénient d'être de manipulation délicate, ce qui est gênant dans l'éventualité d'une automatisation de l'ensemble de l'épreuve.

- Injection et prélèvements.

Une dose de 6 à 10 microcuries de $Cl_2{}^{45}Ca$ est injectée dans une veine du pli du coude du malade. (Cette quantité ne perturbe pas l'équilibre préexistant).

A l'autre bras un trocard en téflon bouché par un mandrin héparinié a été installé.

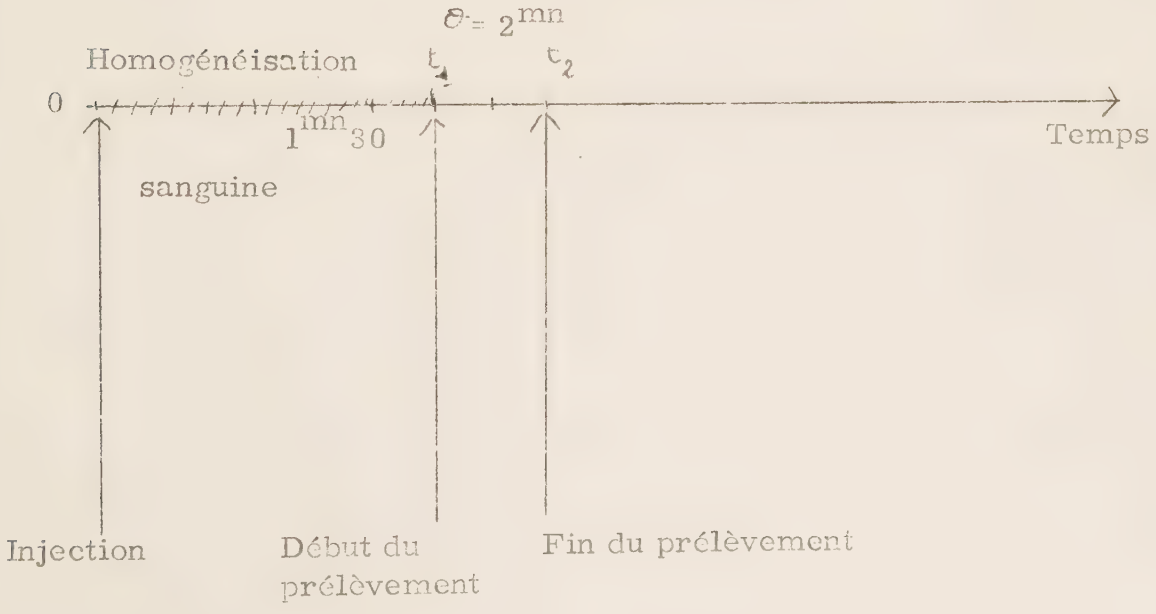
On réalise des prélèvements successifs (= 7 cc.) à des temps de : 2 mn, 5 mn, 10 mn, 20 mn, 30 mn, 1 H, 2 H, 3 H, 6 H, 12 H, 24 H, 48 H, 60 H, 72 H, 84 H, ... après l'injection.

Les sangs sont recueillis dans des tubes secs et en verre.

Les premiers prélèvements sont très délicats à effectuer, car la radioactivité sanguine décroit très rapidement. Aussi faut-il que le prélèvement soit sûr et rapide. En fait, nous devrions étudier les échanges rapides sur le sang artériel et non veineux.

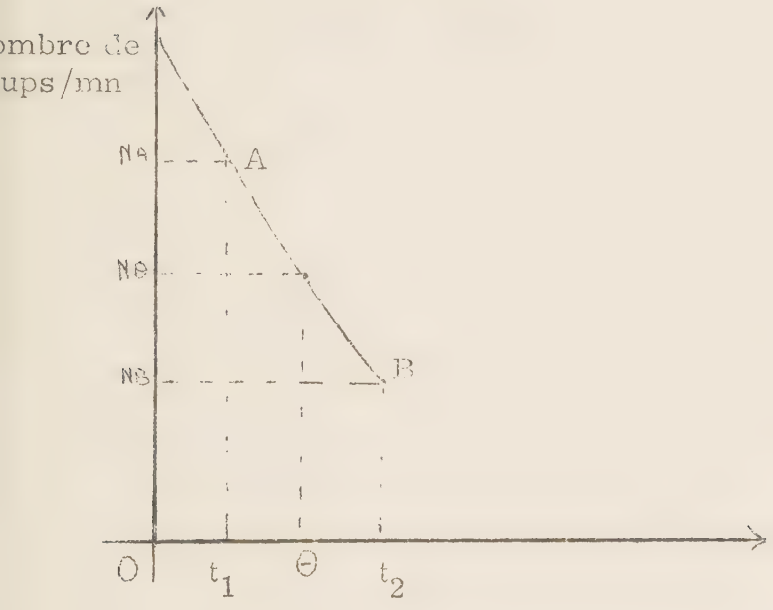
Nous avons réalisé ces prélèvements à l'aide de "véinotube", la durée de prélèvement se répartissant de part et d'autre de l'horaire préalablement choisi . Ainsi le prélèvement à 2 mn se réalise comme suit :

Fig. 9



En effet, si nous regardons la courbe de radioactivité sanguine en fonction du temps, nous constatons que nous prélevons :

$\int_{t_1}^{t_2} R\ (t)\ .\ dt$, t_1 et t_2 étant les horaires du début et de la fin du prélèvement.



La courbe AB peut-être assimilée à une droite d'où l'activité recueillie :

$$\frac{N_A + N_B}{2} \times (t_2 - t_1) = N\Theta$$

- Travail des sérums.

Après centrifugation on prélève 2 ml de sérum que l'on défèque par de l'acide trichloracétique. On précipite le calcium sous forme d'oxalate après avoir ajouté du Cl_2 Ca comme entraîneur. On laisse décanter 24 heures et l'on filtre sur millipore.

Les comptages peuvent être effectués pour tous les échantillons sur un temps de 10 minutes : l'erreur statistique de comptage est ainsi la même sur tous les points.

CHAPITRE III

SYSTEMES D'EQUATIONS DIFFERENTIELLES SIMULTANEES, LINEAIRES DU PREMIER ORDRE, HOMOGENES ET A COEFFICIENTS CONSTANTS.

- 0 -

SYSTEMES D'EQUATIONS DIFFERENTIELLES SIMULTANEES, LINEAIRES DU PREMIER ORDRE, HOMOGENES ET A COEFFICIENTS CONSTANTS

De tels systèmes seront ceux qui seront écrits au cours de l'étude biologique du problème, et qui sont l'expression des lois de diffusion de FICK (HEARON John).

- Systèmes d'équations simultanées : car à chaque compartiment correspondra une équation d'échange :

- différentielle : car pour chaque compartiment on fait un bilan de la variation d'activité qui se produit pendant un temps infiniment petit dt : elles sont donc infiniment petites ; (premier postulat biologique).

- à coefficients constants : parce que la connaissance que l'on possède des échanges est assez conjecturale et oblige à se contenter du premier ordre infinitésimal (comme en physico-chimie classique), c'est-à-dire conduisent à des coefficients constants (deuxième postulat biologique) et à des équations du premier ordre différentiel (troisième postulat biologique) ; il revient à admettre que seules les variables sont, au cours d'un échange, influencées par les autres compartiments et non pas leur vitesse de variation ; en outre, comme les équations qu'on est amené à écrire n'ont pas le terme constant, le système est homogène ;

- linéaires : parce qu'on admet, pour les mêmes raisons, que l'influence des compartiments sur l'un d'entre eux est additive (quatrième postulat biologique).

Dans tout ce qui suit nous appellerons t la variable indépendante (c'est le temps) et x la ou les fonctions de t à chercher.

I - LE SYSTEME LE PLUS SIMPLE :

C'est celui qui nous guidera dans l'étude des autres. Il ne comporte qu'une seule fonction, x, de la variable t. L'étude physiologique du problème nous conduit à l'unique équation différentielle.

$$\frac{dx}{dt} = ax, \quad (1)$$

où a est une constante dépendant de la nature du problème, constante bien déterminée. La solution classique de (1) est :

$$x = C \exp at \quad (2)$$

où C est une constante arbitraire pour le mathématicien, dont la valeur sera dans le problème réel du physicien, du physiologiste, de l'isotopiste etc.... déterminée par des "conditions particulières", le plus souvent par les "conditions initiales c'est-à-dire la connaissance que l'on possède expérimentalement de x, lorsque t = 0.

II - LE SYSTEME GENERAL

Il comporte n fonctions inconnues x_j de la variable t où j prend toutes les valeurs entières de 1 à n. Nous nous bornerons au cas où la biologie nous conduit à considérer n compartiments et à écrire le système (I) de n équations différentielles du premier ordre à coefficients constants, qui, par exemple pour le $n^{ième}$ échange s'écrit :

$$\frac{dx_i}{dt} = a_{i1}\, x_1 + a_{i2} x_2 + \dots + a_{ij}\, x_j + \dots a_{in}\, x_n$$

$$= \sum_{j=1}^{n} a_{ij}\, x_j \qquad (3)$$

où les a sont des constantes indépendantes de t. Le système (I) est donc :

$$(I) \begin{cases} \dfrac{dx_1}{dt} = \displaystyle\sum_{j=1}^{n} a_{ij}\, x_j \\ \text{-----------------------} \\ \dfrac{dx_i}{dt} = \displaystyle\sum_{j=1}^{n} a_{ij}\, x_j \\ \text{-----------------------} \\ \dfrac{dx_{n-1}}{dt} = \displaystyle\sum_{j=1}^{n} a_{n-1\ j}\, x_j \\ \dfrac{dx_n}{dt} = \displaystyle\sum_{j=1}^{n} a_{nj}\, x_j \end{cases}$$

On notera que ces équations ne comportent pas de terme constant.

On appelle ordre du système la somme des ordres des dérivées d'ordre le plus élevé de toutes les variables : le système (I) est donc d'ordre n. On démontre que la solution générale comporte un nombre de constantes arbitraires au plus égal à l'ordre du système. Ce nombre peut-être inférieur s'il existe une (ou plusieurs) relation finie entre les variables. Ce n'est pas le cas ici et il faut s'attendre à avoir n constantes

arbitraires à déterminer par les conditions initiales (une condition par compartiment).

La résolution de (I) sous sa forme générale ne se trouve pas dans les ouvrages classiques, les plus explicites étant ceux de BOUASSE et de VOGT. En effet, le cas de n équations n'offre pour les classiques qu'un intérêt médiocre et ils préfèrent donner des cas particuliers relatifs à la mécanique où les équations sont au nombre de trois. Les ouvrages modernes eux, résolvent (I) par le calcul matriciel ou par le calcul symbolique. Ces techniques modernes sont plus ramassées, plus globales que les techniques anciennes et pour elles traiter les n équations à la fois, n'est pas plus difficile que de traiter un cas particulier. Le calcul symbolique offre en outre l'avantage d'inclure par son déroulement même les conditions initiales dans le résultat : on n'a donc pas à les rechercher.

Comme il s'agit d'équations linéaires à coefficients constants la diversité des méthodes n'est qu'apparente : il s'agit d'algèbre linéaire au fond. Les résultats sont identiques : c'est pour cela qu'il n'est pas sans intérêt d'exposer le calcul classique où, on le voit mieux apparaître et qui conduit à des remarques intéressantes.

1 - LE CALCUL CLASSIQUE

a) Premier type : par éliminations successives.

Ce type consiste à diminuer successivement x_n, $x_{n-1} \ldots x_j \ldots$ et x_2 de manière à être ramené à une équation différentielle en x_1.

Remarquons que la $n-1^{ème}$ équation de (I) nous fournit x_n :

$$x_n = \frac{1}{a_{n-1,n}} \sum_{j=1}^{j=n-1} a_{n-1,\,j} \cdot xj - \frac{dx_{n-1}}{dt}$$

en fonction de $x_1 \ldots x_j \ldots x_{n-1}$ et $\frac{dx_{n-1}}{dt}$. Dérivons par rapport à t, les n-1 premières équations de (I) : on a les équations du type :

$$\frac{d^2 x_1}{dt^2} = \sum_{j=1}^{j=n} a_{1j} \frac{dx_j}{dt}$$

$$\frac{d^2 x_{n-1}}{dt^2} = \sum_{j=1}^{j=n} a_{n-1,\,j} \frac{dx_i}{dt}$$

Remplaçons ces équations $\frac{dx_n}{dt}$ par sa valeur tirée de la $n-1^{ème}$. On obtient le système (II) formé d'équations du type :

$$\frac{d^2 x_i}{dt^2} = \sum_{j=1}^{j=n-1} b_{ij} x_j + \sum_{j=1}^{j=n-1} C_{ij} \frac{dx_i}{dt}$$

b et C étant des constantes évidemment, x_n a disparu.

On peut éliminer x_{n-1} de (II).

- par dérivation des n-2 premières équations :
- en remplaçant dans le résultat $\frac{d^2 x_{n-1}}{dt^2}$ par sa valeur tirée de la $n-1^{ème}$ équation de (II) ;
- en remplaçant dans le résultat $\frac{dx_{n-1}}{dt}$ par sa valeur tirée de la $n-2^{ème}$ équation de (II) ;
- en remplaçant dans le résultat x_{n-1} par sa valeur tirée de la $n-2^{ème}$ équation de (I) dont x_n a été chassée à partir de la $n-1^{ème}$. On a donc

un système (III) linéaire à coefficients constants qui relie les dérivées d'ordre 3 des x_j (j variant de 1 à n-2) aux x_j, aux $\frac{dx_j}{dt}$ et aux $\frac{d^2 x_j}{dt^2}$.

Et ainsi de suite : à chaque opération on trouve un système reliant une dérivée de la variable aux x restants et à leurs dérivées d'ordre inférieur.

L'opération se répète n-1 fois et comme on est parti de la dérivée première de x, et qu'à chaque opération un x a disparu, il reste pour finir une relation unissant la dérivée nème de x, à celles d'ordres inférieurs. La relation est évidemment linéaire à coefficients constants et pourra s'écrire :

$$m_o \frac{d^n x_1}{dt^n} + \frac{d^{n-1} x_1}{dt^{n-1}} + \ldots + m_n x_1 = 0 \quad (4)$$

C'est une équation qui s'intègre en cherchant une solution particulière du type :

$$x_1 = C \exp. rt,$$

dont les dérivées sont successivement

$$C r \exp. rt, \quad C r^2 \exp. rt \ldots, \quad C r^n \exp. r$$

En portant ces valeurs et celle de x dans (3) et en divisant par C Exp. rt qui n'est pas nul, nous trouvons l'équation caractéristique (5) de l'équation différentielle linéaire à coefficients constants (4).

$$m_o r^n + m_1 r^{n-1} + \ldots + m_{n-1} r + m_n = 0 \quad (5).$$

C'est une équation algébrique de degré n : elle a donc n racines, réelles ou imaginaires, distinctes ou confondues r_1, r_2 etc.... Nous connaissons donc n solutions particulières linéairement indépendantes de (4). Par suite nous pouvons en écrire la solution générale :

$$x_1 = C_1^1 \exp r_1 t + C_2^1 \exp r_2 t + \dots C_{n-1}^1 \exp. r_{n-1} t + C_n^1 \exp r_n t \quad (6)$$

Les C^1 désignent des constantes arbitraires : elles sont comme il se doit en nombre n

x_2 se déduit de x_1 et de ses dérivées : comme en dérivant une exponentielle on la retrouve :

$$x_2 = C_1^2 \exp r, t + C_2^2 \exp r_2 t + \dots C_{n-1}^2 \exp r_{n-1} t + C_n^2 \exp r_n t \dots \text{ et}$$

ainsi de suite.

$$x_n = C_1^1 \exp r, t + C_2^n \exp r_2 t + \dots C_{n-1}^n \exp r_{n-1} t + C_n^n \exp r_n t$$

Seules les constantes diffèrent, les exponentielles sont les mêmes, mais cet aspect du résultat est plus frappant dans le deuxième type de résolution.

b) deuxième type de résolution : par recherches de solutions particulières

C'est ce deuxième type qui est traité en mathématiques modernes par le calcul matriciel : pour cette raison nous n'en donnerons que le principe. Il consiste à rechercher des solutions particulières du type :

$$x_1 = A_1 \exp r t,\ x_2 = A_2 \exp r t \dots x_{n-1} = A_{n-1} \exp r t,\ x_n = A_n \exp r t.$$

3) la simplicité (c'est elle qui a été recherchée) des opérations de dérivation et d'intégration, car :

$$\frac{dx}{dt} \rceil \; p \; \xi(p) - x(o),$$

et $$\int_a^t f(s)\, ds \rceil \frac{\xi(p)}{p} - \frac{1}{p} \int_a^a f(s)\, ds,$$

ou $$f(s) \rceil \xi(p).$$

Pour résoudre un système différentiel linéaire homogène à coefficients constants le calcul symbolique n'est qu'une variante (à notations changées) des méthodes précédentes : il a l'avantage d'introduire, dès le début les conditions initiales $x_1(0)$, ... $x_j(0)$ .... et $x_n(0)$. En effet pour le compartiment défini par x_i d'image ξ_i on sait que :

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^{i=n} a_{ij} x_j \quad (3)$$

et que :

$$\frac{dx_i}{dt} \rceil \; p \; \xi_i - x_i(0).$$

Par suite la relation (3) s'écrit pour les images :

$$p \xi_i - x_i(0) = \sum_{j=1}^{i=n} a_{ij} \xi_i$$

Si une matrice est diagonale, c'est-à-dire carrée à éléments tous nuls sauf ceux de la diagonale principale, les valeurs propres de cette matrice sont ces éléments.

Un changement astucieux des bases d'une matrice quelconque la diagonalise : c'est quelquefois plus simple que de résoudre (4).

b) Le calcul symbolique (ou opérationnel).

Le calcul symbolique fait correspondre à la fonction x de la variable t-cette fonction est appelée l'original - une autre fonction d'une autre variable p - cette fonction est dite l'image de x pour une relation, la transformation de LAPLACE, qui s'écrit :

$$\xi(p) = \int_0^{\infty} (\exp - pt) \cdot x(t) \cdot dt.$$

La correspondance x, ξ s'écrit :

$x(t) \rightleftharpoons \xi(p)$ ou $\xi(p) \sqsubset x(t)$

Les avantages de cette transformation qui donne de x une image d'aspect très différent, c'est ainsi que :

$$\exp(-rt) \rightleftharpoons \frac{1}{p + r} :$$

sont :

1) sa multiplicativité évidente :

$A\ x(t) \rightleftharpoons A\ \xi(p)$;

2) sa linéarité tout aussi évidente :

$$x_1(t) + \ldots + x_j(t) + \ldots x_n(t) \rightleftharpoons \xi_1(p) + \ldots + \xi_j(p) + \ldots \xi_n(p)$$

qui est une matrice carrée, le système (I) s'écrit :

$$\frac{d\vec{X}}{dt} = \|B\| \vec{X} \qquad (7)$$

On cherche des solutions de type :

$$x_j = A_j \exp rt$$

ce qui conduit à (III) comme nous l'avons vu. Mais (I') exprime que $\vec{X}$ et $\frac{d\vec{X}}{dt}$ ont même direction, autrement dit que $\vec{X}$ est une valeur propre de $\|B\|$ Pour la trouver il faut écrire que (III) possède une solution en A non tous nuls et il faut pour cela que le déterminant D (r),

$$D(r) = \begin{vmatrix} a_{1i} - r_{1j} \dots, a_{1n} \\ \hline a_{i1} \dots a_{ij} - r \dots a_{in} \\ \hline a_{n-1} \dots a_{nj} \dots a_{nn} - r \end{vmatrix}$$

soit nul :

$$D(r) = 0 \qquad (4')$$

car cette équation n'est autre que (4) et est l'équation caractéristique ou équation aux valeurs propres ou équation séculaire de la matrice $\|B\|$
On voit que, terminologie à part, le calcul matriciel n'ajoute pas grand chose au calcul classique. L'automatisation annoncée se borne à l'écriture de (4) ou, d'une façon générale, à la recherche des valeurs propres. On bénéficie en outre, d'un résultat connu du calcul matriciel :

(II') devient (III')

$$\left.\begin{array}{l} (a_{11} - r) + a_{12}\, d_2 + \ldots\ a_m d_n = 0 \\ \hline a_{n1} + a_{n2}\, d_2 + \ldots\ (a_{nn} - r)\, d_n = 0 \end{array}\right\} \qquad \text{(III')}$$

A chaque valeur de r correspond un système d_2, d_3, ... d_n et c'est A_1 qui est la constante d'intégration arbitraire. Il y en a autant de valeurs que de r, donc n. L'écriture de l'équation caractéristique en r est souvent difficile ; c'est elle que le calcul matriciel automatise. Mais la rançon de cette automatisation peut être d'entraîner à "moudre" des calculs alors que certains faits importants sont masqués : c'est ainsi que dans certains cas particuliers(BOUASSE) il est plus indiqué d'éliminer r et d'écrire l'équation caractéristique avec un d judicieusement choisi : c'est à ce titre que nous ne jugeons pas périmé ce type de calcul. Nous verrons d'ailleurs l'usage fondamental qu'on fait de (III')

2 - LE CALCUL MODERNE

a) Méthode matricielle.

x_i.... x_j.... x_n peuvent être considérées comme les composantes dans un espace à n dimensions d'une valeur $\vec{X}$, dont la dérivée $\frac{d\vec{X}}{dt}$ a pour composantes $\frac{dx_i}{dt}$, ... $\frac{dx_j}{dt}$ ..... $\frac{dx_n}{dt}$

En appelant (B) la matrice des a

$$\|B\| \quad \left\| \begin{array}{c} a_{1i} \ldots\ a_{1j} \ldots\ a_{1n} \\ \hline a_{i1} \ldots\ a_{ij} \ldots\ a_{in} \\ \hline a_{n1} \ldots\ a_{nj} \ldots\ a_{nn} \end{array} \right\|$$

Nous avons donc les mêmes exponentielles partout ; les A étant des constantes. En se reportant à (3)

$$\frac{dx_i}{dt} = \sum_{j=1}^{j=n} a_{ij} x_j$$

Ou en remplaçant x_i et les x_j par leurs valeurs :

$$\left.\begin{array}{l} A_i \, r \exp rt = \sum_{j=1}^{j=n} a_{ij} \cdot A_j \exp r.t \end{array}\right\} \quad (I')$$

Le système (I') est donc remplacé par le système (II') en divisant par exp rt qui est un facteur et qui n'est pas nul :

$$\left.\begin{array}{l} (a_{11} - r) A_1 + a_{12} A_2 + \ldots + a_n A_n = 0 \\ a_{21} A_1 + A_2 (a_{22} - r) + \ldots a_{2n} A_n = 0 \\ \text{----------} \\ a_{n1} A_1 + a_{n2} A_2 + \ldots + (a_{nn} - r) A_n = 0 \end{array}\right\} \quad (II')$$

C'est un système homogène en A, dont la condition de résolution en A non tous nuls aboutit à une équation de n^{n} degré en r et par suite à n valeurs de r. La solution générale est donc ici aussi fournie par (5) et la suite.

Soit la valeur r_1 d'une racine, le système (II') possède une solution en A non tous nuls. En divisant par A_1 toutes les équations et en posant :

$$dj = \frac{A_j}{A_1}$$

et le système (I) devient (IV)

$$IV \begin{cases} (a_{11}-p)\xi_1 + a_{12}\xi_2 + \dots + a_{1n}\xi_n + x_1(0) = 0 \\ a_{21}\xi_1 + (a_{22}-p)\xi_2 + \dots + a_{2j}\xi_j + \dots + a_{2n}\xi_n + x_2(0) = 0 \\ \hline a_{j1}\xi_1 + a_{j2}\xi_2 + \dots + (a_{jj}-p)\xi_j + \dots + a_{jn}\xi_n + x_j(0) = 0 \\ a_{n1}\xi_1 + a_{n2}\xi_2 + \dots + a_{nj}\xi_j + \dots + (a_{nn}-p)\xi_n + x_n(0) = 0 \end{cases}$$

qui est un système linéaire de n opérations à n inconnues,

On le résout en ξ_j, par les règles de Cramer et on trouve pour $[\xi_j]$ une fonction de p

$$\xi_j(p)$$

Finalement, on obtient x_j en cherchant l'original de $[\xi_j]$

$$\xi_j(p) \qquad [x_j(t)]$$

Mais d'après la solution de Cramer :

$$\xi_j(p) = \frac{D_j(p)}{D(p)} \qquad (8)$$

où :

1°) D (p) est, pour tous les ξ, le même déterminant :

$$D(p) \quad \left\| \begin{array}{llll} a_{11}-p & a_{12} \cdots & a_{1j} \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22}-p \cdots & a_{2j} \cdots & a_{2n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ a_{j1} & a_{j2} \cdots & a_{jj}-p \cdots & a_{jn} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ a_{n1} & a_{n2} \cdots & a_{n3} \cdots & a_{nn}-p \end{array} \right\|$$

expression du nème degré en p, qui a pour racines de l'équation :

$$D(p) = 0 \qquad (4'')$$

équivalente aux relations (4) et (4') les n valeurs r_1, $r_2 \ldots r_j$ et r_n ; par suite au signe près :

$$D(p) = V(p-r_1)(p-r_2)\ldots(p-r_j)\ldots(p-r_n) ;$$

2°) D_j (p) est le déterminant :

$$D_j(p) \quad \left\| \begin{array}{llll} a_{11}-p & a_{12} \cdots & x_1(0) \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22}-p \cdots & x_2(0) \cdots & a_{2n} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ a_{j1} & a_{j2} \cdots & x_j(0) \cdots & a_{jn} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ a_{n1} & a_{n2} \cdots & x_n(0) \cdots & a_{nn}-p \end{array} \right\|$$

où la jème colonne est remplacée par les $-x(0)$: c'est une expression algébrique en p de degré n-1.

Si nous appliquons à $\frac{D_j(p)}{D(p)}$, fraction rationnelle dont le numérateur a un degré inférieur à celui du dénominateur, l'identité d'EULER, où D'(p) désigne la dérivée de D(p) par rapport à p, (8) devient :

$$j(p) = \sum_{i=1}^{i=n} \frac{D_j(r_i)}{D'(r_i)} \cdot \frac{1}{p - r_i} \qquad (9)$$

et comme :

$$\frac{1}{p - r_i} \quad \sqsubset \quad \exp. r_i t,$$

$$x_j(t) = \sum_{i=1}^{i=n} \frac{D_j(r_i)}{D'(r_i)} \exp\ r_i t$$

ce qui est l'expression déjà rencontrée.

III - COMMENTAIRES ET CONCLUSIONS.

L'étude précédente appelle les commentaires et les conclusions suivantes :

1°) - Toutes ces méthodes conduisent au même résultat au prix de la résolution d'une équation de type (4) ou (II') qui est une équation algébrique de degré n, la même quelle que soit la méthode. Cependant la méthode purement matricielle de diagonalisation d'une matrice donnée permet de l'éviter : nous ne l'avons pas donnée ici car elle est très compliquée, très longue et, surtout, nécessite que les valeurs numériques des a soient connues (nous reviendrons plus loin sur ce point important).

On trouvera cette méthode dans LABOUREUR. Il nous suffira de retenir ici son opinion (et LABOUREUR n'est pas suspect de conservatisme) : la méthode la plus rapide est celle de la recherche des solutions particulières, qui permet (si l'on peut) de prendre des raccourcis. Les autres conduisent strictement au même résultat.

2°) - Les solutions des x contiennent les n mêmes exponentielles seuls diffèrent leurs coefficients C. Comme nous le verrons par la suite la détermination à partir des données expérimentales des C est assez précise, tandis que celle des r l'est beaucoup moins. Si donc nous disposons de plusieurs fois x nous pouvons espérer les combiner pour avoir les r ; peut-être faudrait-il leur accorder des poids différents.

Dans le cas idéal où les n lois x seraient connues on aurait pour chaque valeur de r, n valeurs à combiner.

3°) - Le système (I) contient n^2 quantités x. Ce sont elles qu'il faut calculer en fonction des résultats expérimentaux : il faut donc n^2 relations les unissant à l'expérience.

Or, celle-ci nous fournit les lois x (t) c'est-à-dire les n quantités r et les kn coefficients des exponentielles, k étant le nombre de lois x accessibles à l'expérience ($1 \leqslant k \leqslant n$). Si l'équation caractéristique (4) est résolue on a explicité chaque r en fonction des a et on a donc n relations.

D'autre part, une des lois, x_1 par exemple, contient les n constantes arbitraires (c'est-à-dire sans lien aucun avec les a, et qui sont en rapport avec les conditions initiales de x_1), les coefficients des k - 1

lois restantes sont des fonctions de ces coefficients de x_1 et des a : comme chaque loi contient n coefficients cela fait (k - 1)n relations unissant les faits expérimentaux (les coefficients des exponentielles) aux a.

La recherche expérimentale nous fournit donc :

$$n + (k - 1)\, n = kn$$

relations pour déterminer les a

C'est insuffisant si les a sont indépendants, si k est inférieur à n.

En particulier la seule détermination de x_1 ne donne que n relations (celles des r).

C'est ce qui se passe dans notre problème : seul x_1 est accessible à l'expérience. Nous utiliserons désormais l'artifice de notation suivant : la valeur théorique de chaque grandeur est représentée par une lettre latine, sa valeur numérique, déterminée expérimentalement, l'est par une lettre grecque correspondante. C'est ainsi qu'aux valeurs théoriques, solutions de l'équation (4) $r_1, r_2 \ldots r_i, r_n \ldots$ correspondent les valeurs expérimentales $\rho_1, \rho_2 \ldots \rho_i \ldots \rho_n$ et qu'aux valeurs des coefficients $C_1, C_2, \ldots C_i \ldots C_n$ relatives à x_1 correspondent les valeurs numériques expérimentales $\gamma_1, \gamma_2, \ldots \gamma_i \ldots \gamma_n$. Autrement dit, la théorie nous apprend que :

$$x_1(t) = \sum_{i=1}^{i=n} C_1 \exp(-r_i t)$$

et l'expérience nous donne :

$$x_1(t) = \sum_{i=1}^{i=n} \gamma_i \exp(-\rho_i t).$$

4°) les a ne sont pas indépendants : ils dépendent d'un certain nombre, de paramètres en nombre moindre que n^2 et en fait ce sont ces paramètres qu'il faut évaluer à partir de l'expérience, ce qui fait que les kn relations pourront peut être suffire, voire être trop nombreuses. Le problème de leur compatibilité est donc posé en principe : l'incompatibilité entrainant le rejet du modèle défini par (I). En fait les conditions expérimentales sont telles par leur complexité que l'incompatibilité serait toujours discutable et l'ingéniosité du chercheur serait tout à fait capable d'introduire dans le modèle, les paramètres nécessaires (cf : l'exemple célèbre de l'équation d'état de VAN DER VAALS).

5°) - La solution est donc en principe, simple : on résout (4') et connaissant les conditions initiales on identifie les coefficients C et les exposants connus expérimentalement sous forme numérique aux résultats théoriques tirés de la résolution connus sous forme de fonctions des paramètres intéressants. C'est pour cela qu'on doit écarter toute méthode, telle que la méthode matricielle pure, ne résolvant (4') que sous forme numérique (par exemple par interpolations successives).

Il s'agit là d'une méthode simpliste et brutale où les r jouent un rôle très particulier. En effet, la solution de (4') est du type :

$$r_i = f_i \text{ (des a)},$$

et il est tentant de calculer les a qu'on peut par la relation :

$$p_i = f_i \text{ (des a)}$$

ou encore

$$a = \varphi \text{ (des p)}$$

Mais les solutions de (4') comportent des radicaux. La pratique nous apprend que la manipulation des radicaux, du deuxième degré, qui figurent dans les solutions d'une équation du deuxième degré est loin d'être aisée. Or si (4') est du troisième degré, la formule de CARDAN en contient, et en outre des radicaux du troisième et le maniement de cette formule est si délicat dans le cas (pour nous favorable) où les trois racines de (4') sont réelles et distinctes que pour leur calcul on a inventé une méthode trigonométrique spéciale qui compliquerait l'identification. Une équation (4') du quatrième degré comporte des radicaux du troisième et du second degré sous une forme encore plus pénible (Cf. MINEUR).

Enfin, un théorème d'ABEL (Cf CALLANDREAU) établit qu'à partir du cinquième degré (inclus) les racines ne peuvent s'exprimer en radicaux et tout espoir de remonter x, aux a , a disparu, dans le cas général tout au moins. Sauf cas particulier, on ne peut donc considérer que n = 4 compartiments au plus ; moins si c'est possible et ce n'est pas commode en général.

6°) Mais en fait, ce n'est pas la peine de résoudre (4'). En effet (4') s'écrit :

$$(10) \qquad r^n + E_1 r^{n-1} + \ldots + E_j r^{n-1} + \ldots + E_{n-1} r + E_n = 0$$

Mais nous savons qu'elle équivaut à :

$$(11) \qquad (r-r_1)(r-r_2)\ldots(r-r_j)\ldots \ldots (r-r_n) = 0$$

En identifiant terme à terme

$$E_1 = \sum r_j$$

$$E_2 = \sum r_i r_j \,, \qquad \text{avec } i = j$$

$$E_3 = \sum r_i r_j r_k, \qquad \text{avec } i = j = k$$

$$E_n = \pm r_1 r_2 \ldots r_j \ldots r_n$$

Comme dans l'écriture de (4') les E sont fonctions des a, donc des paramètres inconnus, on a n relations les unissant aux r expérimentaux sans résoudre (4').

L'avantage de cette technique est qu'on peut exploiter 5 compartiments et plus ($n \geq 5$). Bien entendu, même si cette méthode peut s'appliquer une bonne connaissance des r par détermination de plusieurs x est éminemment souhaitable.

Il faut noter que, ce faisant, puisqu'on ne résout pas (4') nous renonçons à connaître les relations unissant aux r les quantités a.

La suite des calculs est évidente : connaissant les ρ on calcule les quantités σ fonctions symétriques de ces valeurs et on est conduit à n équations :

$$E_i \text{ (des a)} = \sigma_i$$

7°) Il peut se faire, enfin, et c'est ce qui arrive dans notre problème, que les conditions initiales des x (qui font intervenir les ρ et les ν connus expérimentalement) fournissent assez simplement des relations supplémentaires entre les a et les ρ, γ et δ. Cela permet d'envisager un nombre de paramètres inconnus supérieurs à n : il vaut n plus le nombre de relations supplémentaires.

- GENERALISATION

La forme des résultats précédents nous incite à les généraliser.

Considérons un système mamillaire comportant :

1°) un compartiment, où seront possible les mesures et défini par x_1 ; ce compartiment un est relié aux autres du même système et éventuellement à d'autres systèmes (dans le problème cette liaison est traduite par v_j) ;

2°) n - 1 compartiments reliés à un, mais sans liaison entre eux et ne communiquant avec d'autres systèmes que par un ; ils sont repérés par les valeurs de x_2 à $x_{n'}$. Les n équations d'échange que l'on peut écrire pour les n compartiments du système, sont des équations différentielles, homogènes du premier ordre, à coefficients a constants, formant le système (I). Ce sont les a qu'on doit déterminer.

La première équation de (I) est celle du compartiment un, où figurent les n quantités x, elle contient donc n quantités a.

Les n - 1 autres, sont relatives aux n - 1 compartiments restant et avec j n s'écrivent car le compartiment j ne communique qu'avec un :

$$\frac{dx_j}{dt} = a_{j1} x_1 - a_{1j} x_j,$$

elles nécessitent seulement n - 1 quantités a. Ce qui fait que (I) contient seulement 2 n - 1 quantités a distinctes.

La théorie nous permet de mettre x_1 sous la forme :

$$x_1 = \sum_{j=1}^{j=n} C_j \exp r_j t$$

comportant n exponentielles. Or l'expérience nous permet d'identifier les valeurs numériques ν des C et celles ρ des r.

L'équation caractéristique de (I), <u>première équation caractéristique</u> nous fournissant les r en fonction des a, est une équation algébrique de degré n. Elle nous fournit donc n relations unissant les a aux fonctions symétriques des ρ.

D'un autre côté, l'examen des conditions initiales (tous les x, sauf x_1, sont nuls pour t = 0) nous permet d'écrire une <u>deuxième équation caractéristique</u> du type

$$\sum_{j=1}^{j=n} \frac{\nu_1}{a + \rho_j}$$

équation du n-1 è degré (donc à n-1 coefficients celui de a_{1K}^{n-1} étant près égal à 1).

Si l'on peut la résoudre on a n-1 quantités a, qui sont les n - 1 racines.

Ajoutés aux n relations précédentes on a bien les 2 n-1 relations fournissant les a et on peut dire qu'on peut en principe toujours calculer les paramètres d'échange d'un tel système à n compartiments quel que soit n. Mais il faut résoudre la deuxième équation caractéristique qui est de degré n-1.

RECIPROQUE

Nous pouvons maintenant étudier la réciproque de nos résultats et cela sous deux formes.

Première forme : l'étude de n quantités $x_1 \ldots, x_j \ldots x_n$, variables en fonction du temps nous montre que chaque loi x est la somme de n exponentielles, les mêmes pour toutes les lois, et peuvent s'écrire :

$$x_j (T) = \sum_{i=1}^{i=n} C_i^{(j)} \exp r_i t,$$

où les coefficients C changent d'une équation à l'autre, l'exposant entre parenthèses, (j) étant le numéro de l'équation et i l'indice courant.

Posons :

$$\exp r.t = y_i ;$$

les lois s'écrivent :

$$x_i (t) = \sum_{i=1}^{i=n} C_i^{(j)} y_i,$$

et forment un système linéaire à coefficients constants en y. On peut le résoudre ; ce qui donne :

$$\exp r_i t = y_i = \sum_{j=1}^{j=n} D_j^{(i)} x_j(t),$$

avec les mêmes conventions d'indices et d'exposants.

$$\frac{dy_i}{dt} = r_i \exp r_i t = r_i y_i = r_i \sum_{j=1}^{j=n} D_j^{(i)} x_j(t)$$

d'autre part, enfin,

$$\frac{dx_j}{dt} = \sum_{i=1}^{i=n} C_i^{(j)} r_i \exp r_i t = \sum_{i=1}^{i=n} E_i^{(j)} x_i(t)$$

en remplaçant les exponentielles par leurs valeurs ; les n quantités x forment un système différentiel linéaire du premier ordre, homogène à coefficients constants, c'est la véritable réciproque de l'intégration du système posé.

Deuxième forme: elle se fonde sur la généralisation précédente. On peut étudier la variation de $x_1(t)$ et uniquement celle-la. On établit expérimentalement que sa loi est une somme de n exponentielle.

$$x_1(t) = \sum_{j=1}^{j=n} C_j \exp r_j t.$$

On pourra toujours concevoir le modèle mamillaire. suivant :

1) un compartiment accessible, défini par x_1 (t) mesurable, ; ce compartiment peut-être en rapport avec l'extérieur ou non, mais ce qui le quitte pour le dehors n'y revient pas (c'est le rôle de V_T) ;

2) n-1 compartiments, sans communication entre eux ni avec l'extérieur ; la valeur initiale de x_i, x_j (o) est nulle ; leurs seuls échanges se font à paramètres constants ; bien entendu chaque compartiment pris isolément peut être très complexe (caténaires, mamillaires ou autres...) la seule condition est que ses entrées ou sorties se fassent par l'intermédiaire du comportement accessible : autrement dit ce qui définit un de ces compartiments est son équation d'échange avec le compartiment accessible, équation qui est unique.

Cette deuxième forme de la réciproque est la plus intéressante car elle correspond au cas concret où seul un compartiment est accessible : seul x_1 (t) possède une signification physique, les autres x tout en ayant les mêmes dimensions que x_1, n'interviennent que par leurs dérivées : on ne les calcule d'ailleurs pas, on détermine seulement les paramètres d'échange (les a avec notre notation).

Il est traditionnel de distinguer les systèmes caténaires et les systèmes mamillaires. En fait, dans un système caténaire deux cas sont à considérer.

1) le compartiment accessible est un maillon, c'est-à-dire encadré par deux compartiments simples ou complexes, ne communiquant pas entre-eux. C'est un système mamillaire avec un compartiment accessible et deux inaccessibles. x_1 est la somme de 3 exponentielles. De façon générale si x_1 est la somme d'un nombre impair $kp + 1$ d'exponentielles, le compartiment accessible est un point de croisement de p tronçons de chaines.

2) Si le compartiment accessible est terminal, on a à faire à un système à 2 compartiments.

N.B. Par analogie, avec la théorie des réseaux électriques et pour faire court nous appellerons désormais le compartiment accessible un nœud : un nœud est défini par x_1 et ses paramètres d'échange avec les autres compartiments. En revanche un compartiment est un système clos ne communiquant avec les autres compartiments ou l'extérieur que par l'intermédiaire d'un nœud.

CHAPITRE IV

DECOMPOSITION DU FOND COMMUN CALCIQUE EN SES CONSTITUANTS

- 0 -

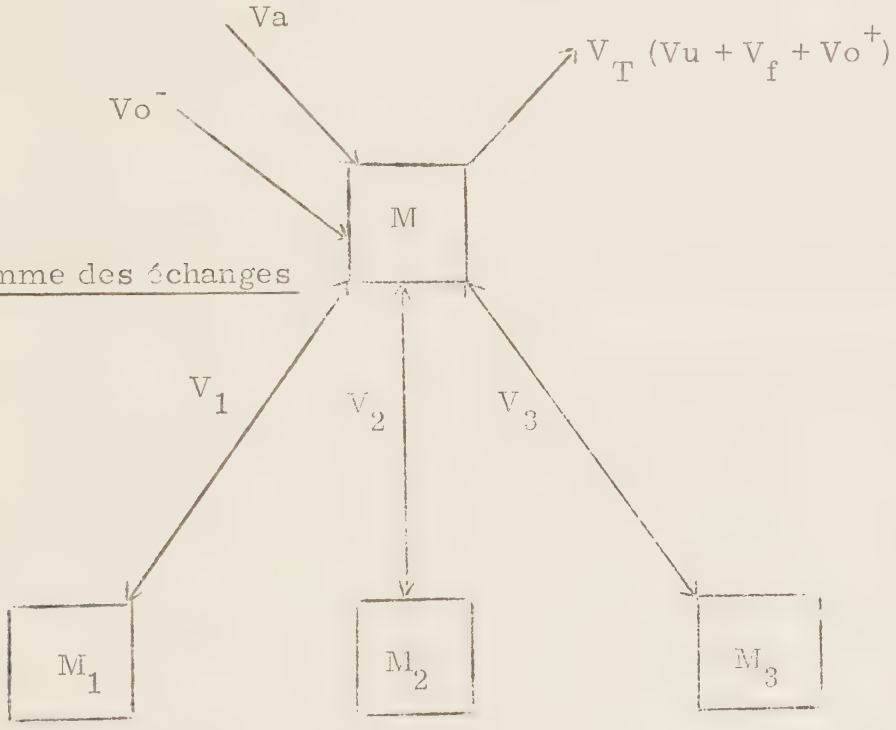
DECOMPOSITION DU FOND COMMUN CALCIQUE EN SES CONSTITUANTS

Nous traiterons ici le cas particulier où n = 4, en utilisant le modèle adapté par MILHAUD.

I - PARAMETRAGE DU MODELE

Nous utiliserons en grande partie ses notations.

Organigramme des échanges



Il considère un compartiment central M, le sang, contenant une masse M de calcium directement mesurable.

Ce compartiment est en relation avec 3 autres qui sont sans relation entre eux ; donc dans le système (I) n=4. L'équation caractéristique sera du quatrième degré.

On injecte dans le sang du calcium radioactif et la radioactivité R du sang est une fonction, accessible par l'expérience, du temps R (t) : c'est celle que nous avions appelée X_1 (t) dans le chapitre précédent.

Chaque compartiment (J) est caractérisé :

1-) par la masse M_J de son calcium. C'est une constante.

2-)par sa radioactivité R_J (t).

3-)par sa vitesse d'échange V_J avec le sang, c'est-à-dire par la masse du calcium mise en jeu par unité de temps : c'est une constante.

Ces 9 quantités (J = 1, 2, 3) sont inaccessibles expérimentalement et on demande des informations sur les M_J et les V_J et sur V_T, masse perdue par le système par unité de temps.

Grâce au système choisi et au calcul qui en résulte on pourra chiffrer les quantités inaccessibles expérimentalement.

Pour cela on dispose des équations suivantes :

1) $\frac{dR}{dt}$ est égale à la somme de la perte (d'où le signe -) de radioactivité cédée au compartiment J et qui vaut $-\frac{V_J R_J}{M}$; de la perte à l'extérieur $-\frac{V_T}{M} R$; et du gain obtenu du compartiment J et qui vaut $+\frac{V_J}{M_J}$:

$$\frac{dR}{dt} = -\frac{V_1 + V_2 + V_3 + V_T}{M} R + \frac{V_1}{M_1} R_1 + \frac{V_2}{M_2} R_2 + \frac{V_3}{M_3} R_3$$

C'est la première équation du système (I) où :

Posons : $a_{11} = \frac{V_1 + V_2 + V_3 + V_T}{M}$; $a_{12} = \frac{V_1}{M_1}$; $a_{13} = \frac{V_2}{M_2}$; $a_{14} = \frac{V_3}{M_3}$

2) $\frac{dRJ}{dt}$ est égale au gain du compartiment J à partir du sang, soit

$\frac{V_J}{M} R$ diminuée de sa perte $\frac{V_J}{M_J} RJ$, soit :

$$\frac{dRJ}{dt} = \frac{V_J}{M} R - \frac{V_J}{M_J} RJ = V_J \left(\frac{R}{M} - \frac{R_J}{M_J} \right)$$

Aux quatre equations résultant de l'équation caractéristique il faut ajouter 3 conditions initiales $R_J(0) = 0$. Cela nous donnera 7 relations pour les 7 inconnues M_J, V_J et V_T.

II - PREMIERE EQUATION CARACTERISTIQUE

La matrice A s'écrit :

$$\begin{vmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ a_{21} & a_{22} & 0 & 0 \\ a_{31} & 0 & a_{33} & 0 \\ a_{41} & 0 & 0 & a_{44} \end{vmatrix}$$

avec :

$$\frac{V_1}{M_1} = a_{12} \quad , \quad \frac{V_2}{M_2} = a_{13} \quad , \quad \frac{V_3}{M_3} = a_{14}$$

$$\frac{V_1}{M} = a_{21} \quad , \quad \frac{V_2}{M} = a_{31} \quad , \quad \frac{V_3}{M} = a_{41}$$

Nous conviendrons d'employer les lettres latines pour les grandeurs et les lettres grecques correspondantes pour leurs valeurs numériques tirées de l'expérience :

Dans ces conditions, la matrice $\|R\|$ possède un déterminant caractéristique qui, à partir des valeurs propres r de la matrice, est :

$$\Delta = \begin{vmatrix} a_{11} - r & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ a_{21} & -a_{12} - r & 0 & 0 \\ a_{31} & 0 & -a_{13} - r & 0 \\ a_{41} & 0 & 0 & -a_{14} - r \end{vmatrix} = 0$$

Le développement de ce déterminant nous conduit à une équation du quatrième degré en r-.

coefficient de r^4 : 1

coefficient de r^3 : $\sum_{j=2}^{4} a_{1j} - a_{11}$

coefficient de r^2 : $-a_{11} \sum_{j=2}^{4} aj + \sum a_{1j}\ a_{1i} - \sum a_{ij}\ a_{j1}$

coefficient de r : $-a_{11} \sum a_{1J} \cdot a_{1i} - \sum a_{1J}\ a_{J1} (a_{1i} + a_{1k}) + a_{12} a_{13} a_{14}$

terme constant : $-a_{12}\ a_{13}\ a_{14}\ (a_{11} + \sum a_{j1})$

Dans ces expressions condensées les indices i, j , k, sont égaux à 2, 3, 4, avec :

$$i \neq j \neq k$$

- INTERVENTION DES CONDITIONS INITIALES - LA DEUXIEME EQUATION CARACTERISTIQUE.

Nous avons vu que dans la recherche des solutions particulières en C exp rt de (I) on peut considérer, le système étant homogène en C, comme inconnus les rapports des divers C à l'un d'entre eux.

Autrement dit, on prend un des C comme unité.

Nous recherchons donc une solution particulière du type :

$R = C \exp rt$

$R_1 = \exp at$

$R_2 = C_2 \exp rt$

$R_3 = C_3 \exp rt$

A chaque valeur r_1, r_2, r_3 et r_4 des racines de la première équation caractéristique correspond une valeur de C, où l'indice de la racine figure en exposant entre parenthèses. On a les quatre systèmes :

$C^{(1)}, 1, C_2^{(1)}, C_3^{(1)}, C^{(2)}, 1, C_2^{(2)}, C_3^{(2)}, C^{(3)}, 1, C_2^{(3)}, C_3^{(3)}$

et $C^{(4)}, 1, C_2^{(4)}, C_3^{(4)}$

comme : $\frac{dR}{dt} = a_{21} R - a_{12} R_1$

Pour la deuxième équation de (I), cela entraîne :

$$r \exp rt = a_{21} C \exp rt - a_{12} \exp rt.$$

$$C = \frac{a_{12} + r}{a_{21}}$$

La solution générale de cette deuxième équation s'écrit, en appellant K_j des constan arbitraires :

$$R_1 = K_1 \exp r_1 t + K_2 \exp r_2 t + K_3 \exp r_3 t + K_4 \exp r_4 t$$

et celle de la première :

$$R = K_1 C^{(1)} \exp r_1 t + K_2 C^{(2)} \exp r_2 t + K_3 C^{(3)} \exp r_3 t + K_4 C^{(4)} \exp r_4 t.$$

expérimentalement on a pour R les valeurs de :

$$K_1 C^{(1)} = \gamma_1 \; ; \; K_2 C^{(2)} = \gamma_2 \; ; \; K_3 C^{(3)} = \gamma_3 \; ; \text{ et } K_4 C^{(4)} = \gamma_4$$

$$\text{donc } K_J = \frac{\gamma_J}{C} = \gamma_J \cdot \frac{a_{21}}{a_{12} + r_J}$$

Mais pour R_1 (t) la valeur initiale de R_1, R_1 (0) est nulle puisque le corps radioactif est injecté dans le sang ,

Donc,

$$R_1 ( ) = K_1 + K_2 + K_3 + K_4 = 0$$

où :

$$a_{21} \left(\frac{\gamma_1}{a_{12} + r_1} + \frac{\gamma_2}{a_{12} + r_2} + \frac{\gamma_3}{a_{12} + r_3} \quad \frac{\gamma_4}{a_{12} + r_4} \right) = 0$$

et c'est la deuxième équation caractéristique, équation de JACOBI, qui nous permet de calculer a_{12} connaissant les valeurs numériques expérimentales γ_i et de r_J.

Sous réserve de la non nullité des dénominateurs, elle s'écrit :

$$a_{1J}^3 + \alpha_1 a_{1J}^2 + \alpha_2 a_{1J} + \alpha_3 = 0$$

$$\alpha_1 = \frac{\gamma 1 (\rho 2 + \rho 3 + \rho 4) + \gamma 2 (\rho 1 + \rho 3 + \rho 4) + \gamma 3 (\rho 1 + \rho 2 + \rho 4) + \gamma 4 (\rho 1 + \rho 2 + \rho 3)}{\gamma 1 + \gamma 2 + \gamma 3 + \gamma 4}$$

$$\alpha 2 = \frac{\gamma 1 (\rho 2 \rho 3 + \rho 2 \rho 4 + \rho 3 \rho 4) + \gamma 2 (\rho 1 \rho 3 + \rho 1 \rho 4 + \rho 3 \rho 4 \rho + \gamma 3 (\rho 1 \rho 2 + \rho 1 \rho 4 + \rho 2 \rho 4) + \gamma 4 (\rho 1 \rho 2 + \rho 1 \rho 3 + \rho 2 \rho 3)}{\gamma 1 + \gamma 2 + \gamma 3 + \gamma 4}$$

$$\alpha 3 = \frac{\gamma 1 \rho 2 \rho 3 \rho 4 + \gamma 2 \rho 1 \rho 3 \rho 4 + \gamma 3 \rho 1 \rho 2 \rho 4 + \gamma 4 \rho 1 \rho 2 \rho 3}{\gamma 1 + \gamma 2 + \gamma 3 + \gamma 4}$$

C'est une équation complète du troisième degré : elle a donc 3 racines en a_{12}. Mais on peut remarquer que les deux dernières équations pourraient être utilisées dans ce but, au lieu de la deuxième et on trouverait la même équation en a_{13} et a_{14}. Donc a_{13} et a_{14} sont avec a_{12} les racines de la deuxième équation caractéristique. Parmi les 3 valeurs de racine laquelle attribuée à a_{12}, a_{13} et a_{14}.

Nous conviendrons de dire que a_{12} est la plus grande, a_{14} la plus petite, en groupant les compartiments par ordre décroissant par rapport aux échanges avec le sang. L'indice le plus faible correspond au compartiment le plus labile.

V - OBTENTION DES PARAMETRES DESIRES

Dans la première équation caractéristique on remplace des fonctions simples de a_{iJ} par des valeurs connues résultant de la relation entre coefficients et racines de la deuxième équation caractéristique :

$$\sum a_{1J} = -\alpha_1 \; ; \; \sum a_{1J}\, a_{1i} = \alpha_2 \; ; \; a_{12}\, a_{13}\, a_{14} = -\alpha_3$$

en outre, on pose :

$$a_{12} = \beta_1 \; ; \; a_{13} = \beta_2 \; ; \; a_{14} = \beta_3$$

La première équation caractéristique s'écrit alors :

$$r^4 - (a_{11} + \alpha_1)\, r^3 + \left[a_{11}\, \alpha_1 + \alpha_2 - (\beta_1 a_{21} + \beta_2 a_{31} + \beta_3 a_{41}) \right] r^2$$

$$- \left[a_{11}\, \alpha_2 + a_{21}\, \beta_1 (\beta_2 + \beta_3) + a_{31}\, \beta_2 (\beta_1 + \beta_3) + a_{41}\, \beta_3 (\beta_1 + \beta_2) + \alpha_3 \right] r$$

$$+ \alpha_3 \left[a_{11} + a_{21} + a_{31} + a_{41} \right] = 0$$

Il en découle des relations unissant les coefficients de l'équation en r aux combinaisons de ces racines connues expérimentalement.

Nous obtenons un système de 4 équations à 4 inconnues.

$$\Sigma \rho_J = -\sigma_1$$
$$\Sigma \rho_i \rho_J = \sigma_2$$
$$\Sigma \rho_i \rho_J \rho_k = -\sigma_3$$
$$\rho_1 \rho_2 \rho_3 \rho_4 = \sigma_4$$

De ce système on tire : a_{11}, a_{21}, a_{31}, a_{41}. Ce qui revient à en déduire : $\frac{V_T}{M}, \frac{V_1}{M}, \frac{V_2}{M}, \frac{V_3}{M}$.

Connaissant M expérimentalement, on en déduit V_T, V_1, V_2, V_3 et à partir des valeurs des racines de l'équation du troisième degré qui nous donne : $\frac{V_1}{M_1}, \frac{V_2}{M_2}, \frac{V_3}{M_3}$ On en déduit M_1, M_2, M_3.

$\frac{V_1}{M_1}, \frac{V_2}{M_2}, \frac{V_3}{M_3}$, sont trois racines positives, $\frac{V_1}{M_1}$ étant la plus grande des racines, ce qui signifie que nous groupons autour de l'indice 1 le compartiment d'échange le plus rapide avec le sang.

Il est bien évident que ces calculs sont longs à réaliser et que l'utilisation d'un ordinateur s'impose.

CHAPITRE V

UTILISATION DES CALCULATEURS

- 0 -

UTILISATION DES CALCULATEURS

Il apparait évident que la méthode des compartiments conduit à des opérations de calcul assez importantes.

Ce travail serait fastidieux s'il devait être fait à la main et bien souvent trop subjectif, sans parler des erreurs de calcul qui viendraient se greffer inévitablement.

L'ordinateur permet de remédier à ces inconvénients et de rendre exploitable en routine quotidienne cette méthode d'investigation.

LE PETIT CALCULATEUR ELECTRONIQUE, type 848 MD.

Il est très facile de réaliser un programme de calcul en traitant le problème suivant MILHAUD par exemple.

En reprenant le chapitre précédent, on décompose les calculs comme suit :

Premier temps : A l'aide du graphe expérimental de R (t), on détermine les 8 quantités numériques : ρ_1, ρ_2, ρ_3, ρ_4 d'une part, γ_1, γ_2, γ_3, γ_4 d'autre part. C'est là une phase analogique non mécanisable à moins d'abandonner carrément le modèle de MILHAUD.

Deuxième temps : On calcule à partir des γ et des ρ les coefficients numériques de la seconde équation caractéristique, celle du troisième degré en a_{1j}. C'est une phase mécanisable qui nous fournit α_1, α_2, α_3.

Troisième temps : On résout numériquement cette équation et on obtient ses trois racines : β_1, β_2, et β_3. C'est une phase mécanisable qui nous fournit les valeurs numériques de a_{12}, a_{13}, et a_{14}.

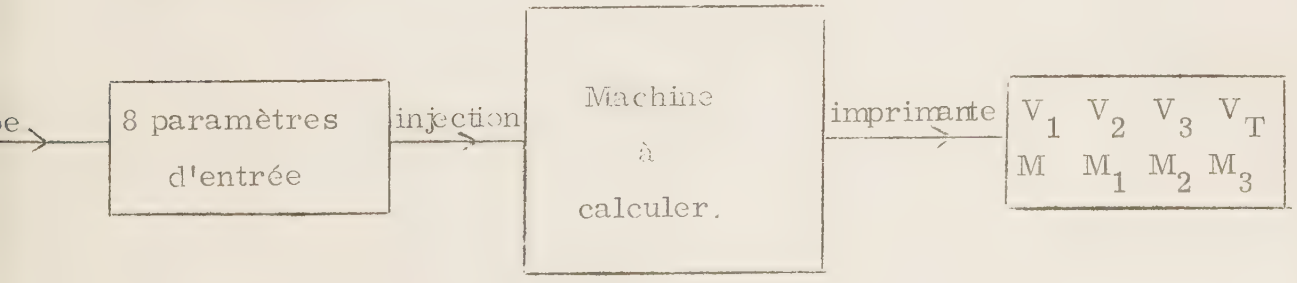
Quatrième temps : A partir de ρ_1, ρ_2, ρ_3, et ρ_4, on calcule σ_1, σ_2, σ_3, et σ_4.

Cinquième temps : A l'aide des α, β et des σ, on dresse le dernier système et on le résout. Cette phase nous donne les valeurs numériques de a_{11}, a_{21}, a_{31}, a_{41}.

Sixième temps : On détermine V_1, V_2, V_3 et V_T ainsi que M_1, M_2 et M_3. Cette phase nécessite la connaissance de M.

Dans un modèle "abstrait", c'est-à-dire se contentant des valeurs de a, la connaissance de M, masse du calcium dans le sang est superflue.

Schéma général.



Temps de calcul : sans extension de mémoire, il faut réintroduire des résultats intermédiaires, ce qui donne un temps global de calcul de 15 minutes environ.

LE GROS CALCULATEUR : type IBM 360-44.

Dans la mesure où l'on peut accéder à un centre de calcul, c'est indiscutablement le type de calculateur idéal pour réaliser une automatisation maximale d'un problème quelconque, et tout particulièrement dans le domaine médical ou en plus du calcul scientifique, il est souhaitable d'effectuer un traitement statistique des dossiers médicaux ainsi constitués.

En ce qui concerne notre problème, celui des compartiments, nous avons vu que le traitement du calcul scientifique s'imposait ; mais cette étape n'a réellement de sens que dans la mesure où l'ensemble des dossiers ainsi obtenus fera ensuite l'objet d'un traitement statistique en vue d'établir une corrélation entre les critères compartimentaux et les éléments cliniques de diagnostic ou de pronostic.

Dans ce qui suit, nous avons envisagé les quelques services que peut rendre un ordinateur pour traiter le sujet qui nous concerne. Ainsi nous verrons successivement une possibilité de son utilisation dans l'étude de ce que nous appelerons le conditionnement du modèle et d'une façon plus précise son utilisation dans le lissage d'une courbe.

A/ Conditionnement du modèle.

Les paramètres "mesurés" à partir d'une décomposition graphique de la courbe expérimentale sont entachés d'erreurs.

Un calcul d'erreur classique est ici irréalisable et ceci pour deux raisons majeures :

- d'une part, les paramètres initiaux entrent dans un système de calcul beaucoup trop complexe pour qu'un calcul d'erreur classique par différenciation soit valable.

(Nous savons que ce type de calcul d'erreur n'est valable que dans la mesure où l'on traite des équations simples).

- d'autre part, les incertitudes sur les paramètres initiaux sont trop grandes pour être assimilées à des différentielles. La seule possibilité simple qui s'offre à nous est de faire varier les paramètres d'entrée et de voir par le calcul ce que font les paramètres sortants. Cela équivaut à étudier le conditionnement du système de calcul.

Conditionnement d'un système.

Rappellons que lorsqu'un système est mal conditionné de petites variations des coefficients (valeurs mesurées) entrainent de grande variations des solutions (valeurs calculées).

Si le système mathématique utilisé pour traiter les données n'est pas bien conditionné les solutions déduites sont pratiquement inutilisables.

Dans le cas où le système est mal conditionné, il est inutile d'entreprendre un calcul si complexe, qui ne conduit à rien de valable et se limiter à l'étude de la portion linéaire monoexponentielle correspondant à des échanges touchant l'ensemble du fond commun, et qui comme nous le verrons plus loin, représente beaucoup plus une réalité physiologique.

Exemple :

Supposons que nous ayons trouvé pour un sujet la courbe de radioactivité spécifique suivante :

$$R_S = A_1 e^{-s1\,t} + A_2 e^{-s2t} + A_3 e^{-s3t} + A_4 e^{-s4t}$$

A_1	A_2	A_3	A_4	s1	s2	s3	s4
350,0	62,8	52,6	34,6	23,0000	0,5500	0,0620	0,0064

La radioactivité spécifique initiale est rapportée à 1000 cpm/mg, et les décréments des exponentielles sont exprimés en h^{-1}.

Ces 8 paramètres alimentent un programme calculant les paramètres des compartiments, les masses M et les vitesses d'échange V.

Dans le tableau ci-après, nous avons porté les valeurs des paramètres compartimentaux obtenus par la courbe ci-dessus ainsi que ceux obtenus par modification d'un des paramètres de cette courbe (Tableau . 73).

B/ AJUSTEMENT D'UNE COURBE PAR LA METHODE DES MOINDRES CARRES.

1) La méthode des moindres carrés.

Nous allons chercher à faire passer au travers des points expérimentaux une fonction polyexponentielle de la forme :

$$C = A_1 \exp(-A_2.t) + A_3 \exp(-A_4.t) + A_5 \exp(-A_6.t) + A_7 \exp(-A_8.t)$$

L'expérience permet de connaître une série de valeurs Ci de la radioactivité spécifique correspondant aux temps ti. Mais les mesures des radioactivités et des temps comportant nécessairement une certaine erreur, il n'est pas possible de trouver 8 paramètres tels qu'une courbe du type ci-contre passe rigoureusement par l'ensemble des points expérimentaux.

Ces résultats montrent que la seule variation d'un décrément d'exponentielle affecte d'une façon nettement prépondérante la vitesse d'échange correspondante, et cela dans une même proportion. Mais rien ne nous dit que dans certains cas, une variation de 20 % sur un décrément n'entrainerait pas une variation de 50 % sur une vitesse d'échange par exemple. Si c'était le cas, l'incertitude sur cette vitesse d'échange serait telle que nous ne pourrions point prendre en considération la valeur du paramètre.

Modifications	M	M_1	M_2	M_3	P	V_1	V_2	V_3	V_T
Courbe initiale	0.320	1.547	1.345	3.095	6.308	136.723	10.294	2.219	1.199
- 20 % S_2	0.320	1.592	1.229	3.123	6.264	139.107	7.864 - 23	2.222	1.194
- 20 % S_3	0.320	1.550	1.428	2.621	5.919	136.867	10.791	1.611 - 27 %	1.162
- 20 % S_4	0.320	1.548	1.348	3.449	6.665	136.733	10.313	2.403	0.987 - 18%

Les masses sont exprimées en grammes

Les vitesses sont exprimées en grammes/jour.

Or, l'incertitude qui existe sur les paramètres de la courbe obtenue par décomposition graphique est à notre avis trop grande en général. Cela nécessite et justifie un ajustement objectif par ordinateur de la courbe de R.A.S.

La méthode des moindres carrés consiste à poser que les meilleurs paramètres sont ceux qui rendent minimale la somme S des carrés des écarts entre les points expérimentaux et la courbe. Soit en posant :

$$A_1 \exp(-A_2.t) + A_3 \exp(-A_4.t) + A_5 \exp(-A_6.t) + A_7 \exp(-A_8.t) =$$

$$f(t, A_1, A_2, \ldots A_8)$$

$$S = \sum \left(f(t_i, A_1, A_2, \ldots A_8) - Ci\right)^2$$

La minimisation de cette somme S par rapport aux A_i conduit aux équations :

$$\frac{\delta S}{\delta A_1} = 0, \quad \frac{\delta S}{\delta A_2} = 0, \ldots\ldots\ldots \frac{\delta S}{\delta A_8} = 0$$

dont la résolution est difficile dans le cas général.

Linéarisation.

Cependant, si on connait des valeurs A_1o, A_2o, A_3o, ... A_8o, suffisamment proches de A_1, A_2, ... A_8, le problème se simplifie :

On peut poser : $A_1 = A_1o + X1$

$A_2 = A_2o + X2$

$\vdots$

$A_8 = A_8o + X8$

et développer la fonction : $f(t_i\ A_1, A_2, \ldots A_8)$ en série en se limitant au terme de ler ordre.

$$f(t_i, A_1, \ldots A_8) = f(t_i, A_1o, \ldots A_8o) + \sum_J X_J \cdot \frac{\partial f(t_i, A_1o, \ldots A_8o)}{\partial A_J}$$

En réalité, il faudrait prendre les termes de ler ordre après la dérivation, cependant comme le calcul entrera dans un système itératif, on peut se contenter du ler ordre, dans le développement.

Pour faciliter l'écriture posons :

$$f(t_i, A_1o, \ldots . A_8o) = R_S\ (i)$$

$$\sum_i X_J \cdot \frac{\partial f(t_i, A_1o \ldots A_8o)}{\Delta A_J} = \sum_i X_J \cdot B_J$$

(La notation $\frac{\partial f}{\partial A_j}$ $(t_i\ A_1o, \ldots A_8o)$ signifie valeur de la dérivée partielle de $f(t_i, A_1, \ldots A_8)$ par rapport à A_1, pour $A_1 = A_{10}$, $A_2 = A_{20}$ $\ldots . A_8 = A_{80}$).

La somme S prend alors la forme :

$$S = \sum_i \left[R_S\ (i) + \sum_J X_J \cdot B_J - Ci \right]^2$$

et les conditions de minimisation deviennent :

$$\frac{\partial S}{\partial X1} = 2 \sum_i B_1 \left(\sum_J X_J \cdot B_J + R_S\ (i) - C(i) \right) = 0$$

soit :

$$\sum_i \left(\sum B_1 \cdot B_J \cdot X_J + B_1\ (R_S\ (i) - C\ (i)) \right) = 0$$

Nous obtenons ainsi un système de 8 équations à 8 inconnues :

$$B_1^2 X_1 + B_1 B_2 X_2 + B_1 B_3 X_3 + \ldots + B_1 B_8 X_8 = -B_1 \left(R_S(i) - C(i)\right)$$

$$B_1 B_2 X_1 + B_2^2 X_2 + B_2 B_3 X_3 + \ldots + B_2 B_8 X_8 = -B_2 \left(R_S(i) - C(i)\right) \text{ etc...}$$

$$B_1 B_8 X_1 + B_2 B_8 X_2 + B_3 B_8 X_3 + \ldots + B_8^2 X_8 = -B_8 \left(R_S(i) - C(i)\right)$$

La résolution de ce système fournira les 8 corrections $X_1 \ldots X_8$ à effectuer sur les paramètres initiaux.

On pourra par un système itératif effectuer ce calcul jusqu'à amélioration optimum des paramètres.

Dans ce qui suit, nous avons appelé A (I, J) les coefficients définissant la matrice du système :

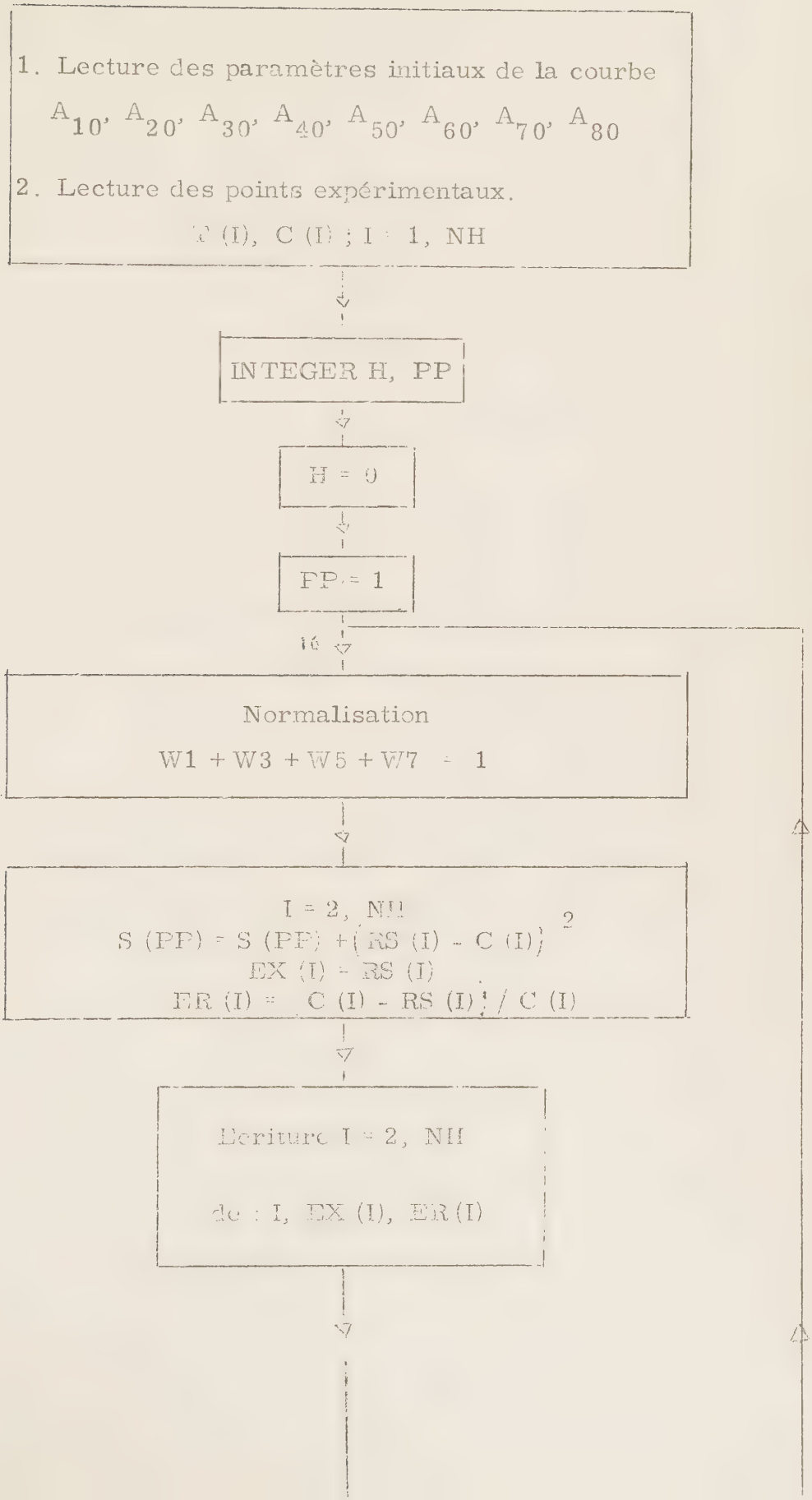
$$\left| A(I, J) \right| \cdot \left| X \right| = A(I, 9)$$

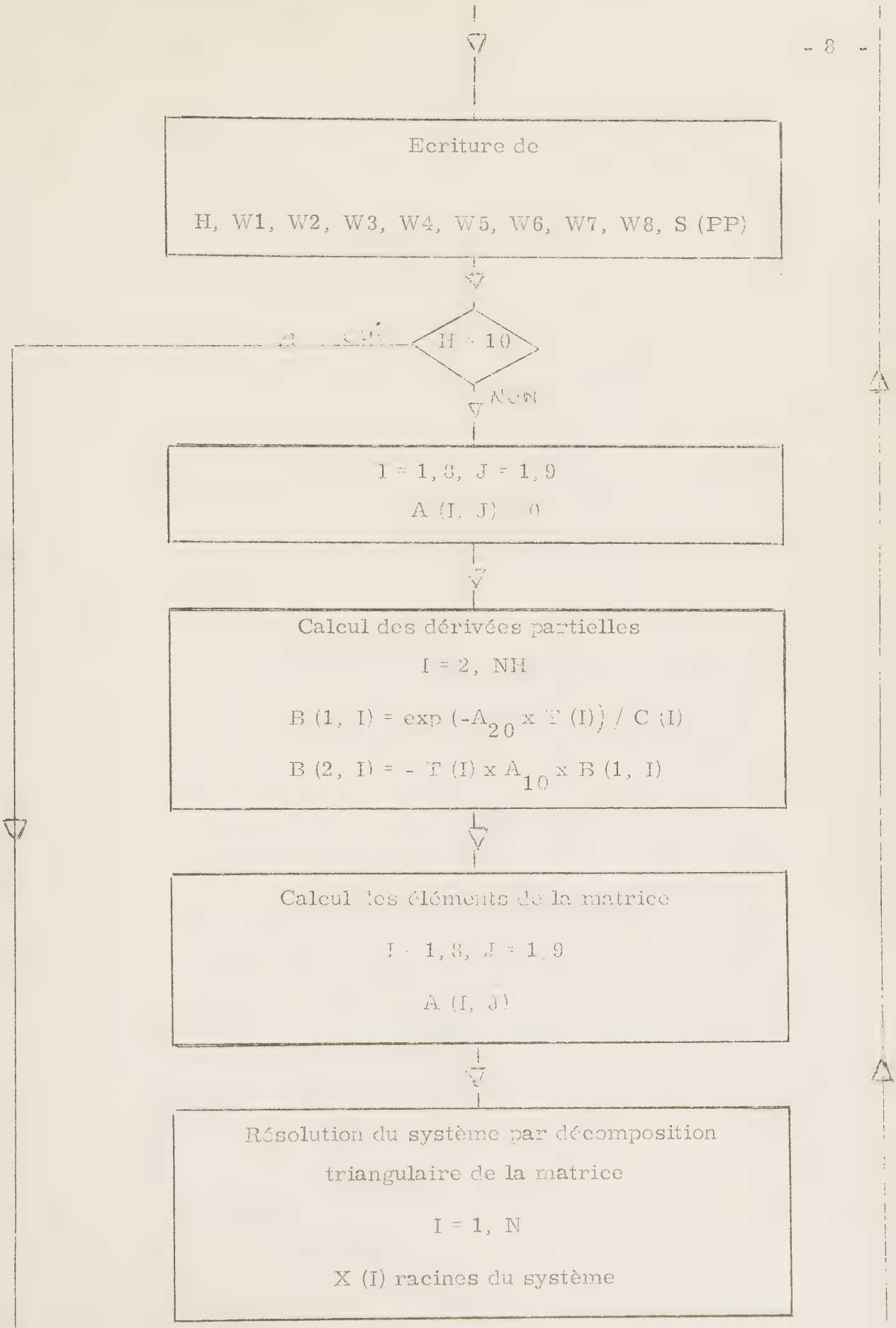
$$\begin{cases} I = 1 \text{ à } 8 \\ J = 1 \text{ à } 8 \end{cases} \qquad I = 1 \text{ à } 8$$

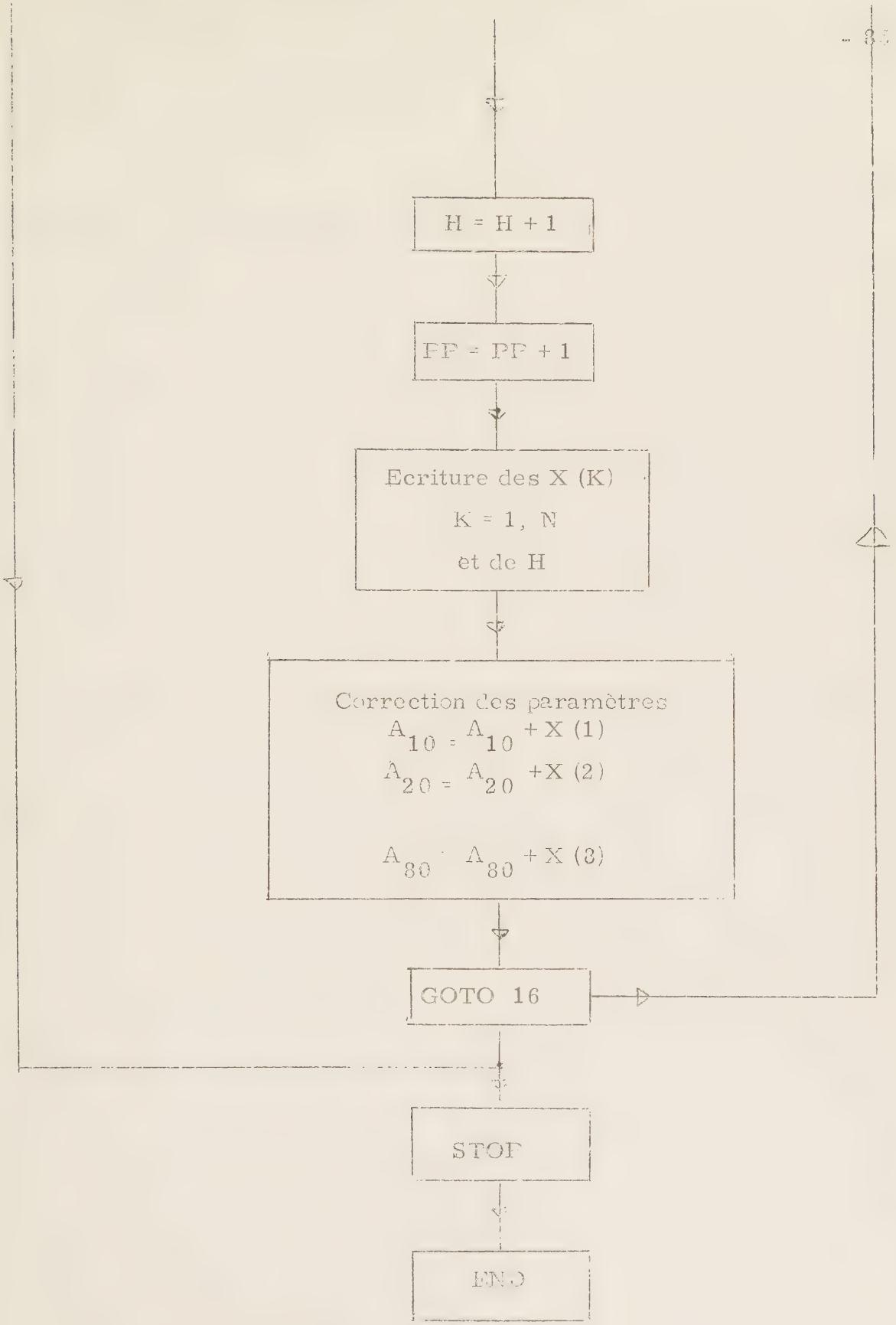
Ce calcul est réalisable sur une calculatrice IBM dans le language FORTRAN IV par exemple. Le critère des moindres carrés a été affecté d'un poids inversement proportionnel aux ordonnées.

ORGANIGRAMME

N	Ordre du système.
H	Nombre d'étération
NH	Nombre de points expérimentaux.
PP	Indice de la somme des moindres carrés S
W	Paramètres de la courbe normalisés pour la sortie sur imprimante.
RS	Ordonnées de la courbe.
EX	Ordonnées de la courbe
C	Ordonnées expérimentales.
T	Abscisses en heure
ER	Erreur relative entre ordonnée de la courbe et ordonnée expérimentale.


1. Lecture des paramètres initiaux de la courbe
A_{10}, A_{20}, A_{30}, A_{40}, A_{50}, A_{60}, A_{70}, A_{80}
2. Lecture des points expérimentaux.
C (I), C (I) ; I = 1, NH
INTEGER H, PP
H = 0
PP = 1
16
Normalisation
W1 + W3 + W5 + W7 = 1
I = 2, NH
S (PP) = S (PP) + (RS (I) - C (I))^2
EX (I) = RS (I)
ER (I) = (C (I) - RS (I)) / C (I)
Ecriture I = 2, NH
de : I, EX (I), ER (I)


Ecriture de
H, W1, W2, W3, W4, W5, W6, W7, W8, S (PP)
H = 10
NON
I = 1, 8, J = 1, 9
A (I, J) 0
Calcul des dérivées partielles
I = 2, NH
B (1, I) = exp (-A20 x T (I)) / C (I)
B (2, I) = - T (I) x A10 x B (1, I)
Calcul les éléments de la matrice
I = 1, 8, J = 1, 9
A (I, J)
Résolution du système par décomposition
triangulaire de la matrice
I = 1, N
X (I) racines du système


H = H + 1
PP = PP + 1
Ecriture des X (K)
K = 1, N
et de H
Correction des paramètres
A10 = A10 + X (1)
A20 = A20 + X (2)
A80 = A80 + X (3)
GOTO 16
STOP
END

3 - PROGRAMME EN FORTRAN IV

a) LISTING

Nous avons réalisé un petit programme qui permet d'ajuster une courbe polyexponentielle sur des points expérimentaux.

Le nombre de paramètres à corriger est de 8 et le nombre de points expérimentaux est de 15. Il est difficile d'en obtenir plus sans abuser des veines du malade. Nous effectuons dix itérations que nous faisons sortir sur imprimante, ce qui permet de juger de l'efficacité de la méthode des moindres carrés au fil des itérations.

b) VERIFICATION DU PROGRAMME SUR UNE COURBE THEORIQUE.

Nous sommes partis de la courbe suivante :

$$R_S = 850.0\, e^{-2.3t} + 62.8\, e^{-0.5500\, t} + 52.6\, e^{-0.0620\, t} + 34.6\, e^{-0.0064\, t}$$

(rapportée à 1000 de radioactivité spécifique initiale),

à partir de laquelle, nous avons calculé les valeurs exactes des ordonnées.

Nous avons introduit en donnée les ordonnées exactes de la courbe ci-dessus et des paramètres voisins de cette même courbe. En principe, si le programme est correct, il doit retrouver la courbe ci-dessus.

```
      REAL A10,A20,A30,A40,A50,A60,A70,A80,T(15),B(8,15),C(15),RS(15)
      REAL X(8)
      REAL S(11),W1,W2,W3,W4,W5,W6,W7,W8
      INTEGER N
      INTEGER PP
      READ(5,1)A10,A30,A50,A70,A20,A40,A60,A80
    1 FORMAT(4F6.4,4F8.4,F5.3)
      READ(5,2)NH,N
    2 FORMAT(I3,I2)
      READ(5,900)(T(I),C(I),I=1,NH)
  900 FORMAT(5(F8.4,F6.0))
      WRITE(6,1000)
      WRITE(6,1001)
      WRITE(6,1002)
      WRITE(6,1003)
      WRITE(6,1000)
      M=0
      PP=1
      DO887 J=1,11
  887 S(J)=0.
      DO889 I=2,NH
  889 C(I)=C(I)/C(1)
    16 W1=A10
      W2=A20
      W3=A30
      W4=A40
      W5=A50
      W6=A60
      W7=A70
      W8=A80

      NORMALISATION  W1+W3+W5+W7=1

      A=A1+B(1,1)+A3
      A1=A1/A
      A3=A3/A
      B5=B(1,5)/A
      A7=A7/A
      DO888 I=2,NH
      RS(I)=W1*EXP(-A20*T(I))+W3*EXP(-A30*T(I))+W5*EXP(-A50*T(I))+A70
     1*EXP(-A80*T(I))
      S(PP)=S(PP)+(RS(I)-C(I))**2
      EX(I)=W1*EXP(-A20*T(I))+W3*EXP(-A30*T(I))+W5*EXP(-A50*T(I))+A70
     1*EXP(-A80*T(I))
      ER(I)=(C(I)-EX(I))/C(I)
      EX(I)=EX(I)*C(1)
      WRITE(6,1006)I,EX(I),ER(I)
    6 FORMAT(2X,'I=',I5,'      EX(I)=',F10.2,'      ER(I)=',F10.3)
    8 CONTINUE
      WRITE(6,1005)M,A1,A2,A3,A4,A5,A6,A7,A8,B,C,P
    5 FORMAT(I2,8F10.4,F15.5)
      WRITE(6,1000)
      IF(M.EQ.10)GOTO17

      CALCUL DES A(I,J)
```

```
      DO 950 I=1,4
      DO 951 J=1,9
      A(I,J)=0.
  951 CONTINUE
  950 CONTINUE
      DO 999 I=2,NN
      B(1,I)=EXP(-A20*T(I)/C(I))
   12 B(2,I)=-T(I)*A10*B(1,I)
      B(3,I)=EXP(-A40*T(I)/C(I))
   13 B(4,I)=-T(I)*A30*B(3,I)
      B(5,I)=EXP(-AA0*T(I)/C(I))
   14 B(6,I)=-T(I)*A50*B(5,I)
      B(7,I)=EXP(-AA0*T(I)/C(I))
      B(8,I)=-T(I)*A70*B(7,I)
      DO 4 J=1,8
      DO 5 K=J,8
      PROD=B(K,I)*B(J,I)
      A(J,K)=A(J,K)+PROD
      A(K,J)=A(J,K)
    5 CONTINUE
      PROD=-B(J,I)*(RS(I)-C(I))/C(I)
      A(J,9)=A(J,9)+PROD
    4 CONTINUE
  999 CONTINUE

      DECOMPOSITION TRIANGULAIRE DE LA MATRICE A(I,J)

      JJ=0
      DO 20 J=2,N
      A(1,J)=A(1,J)/A(1,1)
   20 CONTINUE
      DO 30 I=2,N
      II=I-1
      DO 40 J=1,N
      ALPHA=0.
      BETA=0.
      IF(J-I)40,6,7
    7 DO 50 K=1,II
      ALPHA=ALPHA+A(J,K)*A(K,I)
      BETA=BETA+A(I,K)*A(K,J)
   50 CONTINUE
      A(J,I)=A(J,I)-ALPHA
      A(I,J)=(A(I,J)-BETA)/A(I,I)
      GO TO 40
    6 GAM=0.
      DO 60 KK=1,II
      GAM=GAM+A(I,KK)*A(KK,I)
   60 CONTINUE
      A(J,I)=A(J,I)-GAM
      IF(A(I,I))40,10,40
   10 K=I+JJ+1
      DO 11 L=1,M
      BI=A(I,L)
      A(I,L)=A(K,L)
      A(K,L)=BI
   11 CONTINUE
      JJ=JJ+I
      GO TO 6
   40 CONTINUE
   30 CONTINUE
```

```
      DO 70 I=2,N
      EPSI=0.
      II=I-1
      DO 80 K=1,II
      EPSI=EPSI+A(I,K)*A(K,N+1)
   80 CONTINUE
   70 CONTINUE
      K=N
      X(K)=A(K,N+1)
  121 DELTA=0.
      K=K-1
      IF(K) 120,120,110
  110 KK=K+1
      DO 180 L=KK,N
      DELTA=DELTA+A(K,L)*X(L)
  180 CONTINUE
      X(K)=A(K,N+1)-DELTA
      GO TO 121
  120 H=H+1
      WRITE(6,8)(X(K),K=1,8),H
    8 FORMAT(1H0,8F9.4,I5)
      A10=A10+X(1)
      A20=A20+X(2)
      A30=A30+X(3)
      A40=A40+X(4)
      A50=A50+X(5)
      A60=A60+X(6)
      A70=A70+X(7)
      A80=A80+X(8)
      GO TO 6
   17 WRITE(6,1000)
 1000 FORMAT(2X42H**********METABOLISME CALCIQUE/)
 1001 FORMAT(2X30H          METABOLISME CALCIQUE/)
 1002 FORMAT(8X29HMODELE A QUATRE COMPARTIMENTS/)
 1003 FORMAT(8X41HAJUSTEMENT DE LA COURBE SUR LES PTS EXPTS//)
      STOP
      END
```

Expériences.

1°) Données.

$A_{10} = 0.8515$ $A_{30} = 0.0594$ $A_{50} = 0.0535$ $A_{70} = 0.0356$

$A_{20} = 22.0000$ $A_{40} = 0.5300$ $A_{60} = 0.0600$ $A_{80} = 0.0062$

$$A_{10} + A_{30} + A_{50} + A_{70} = 1$$

T (I) Temps en heure	C (I) Ordonnées radioactivité spécifique
0.0833	4081
0.1666	2436
0.5000	1997
1.0000	1800
2.0000	1523
6.0000	1078
9.0000	946
12.0000	858
24.0000	625
27.0000	586
48.0000	425
60.0000	376
72.0000	341
84.0000	312

2°) Résultats

En deux itérations, le programme fournit la courbe choisie aux erreurs de décimale près, car les radioactivités spécifiques ont été calculées à l'unité près.

La courbe est la suivante :

$$849.2\ e^{-22.8958\ t} + 63.3\ e^{-0.5457\ t} + 52.9\ e^{-0.0616\ t} + 34.6\ e^{-0.062\ t}$$

Ceci montre que le choix de 10 itérations est suffisant, la somme des moindres carrés doit converger assez rapidement si la courbe choisie au départ n'est pas trop mauvaise, dans la mesure où cette courbe est une somme de quatre exponentielles, approximation qui n'est peut être pas justifiée dans tous les cas.

Nous pouvons dresser un petit tableau récapitulatif, indiquant la courbe idéale, la courbe à corriger, et la courbe corrigée.

	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5	A_6	A_7	A_8
Courbe idéale	850.0	23.0000	62.8	0.5500	52.6	0.0620	34.6	0.0064
Courbe à ajuster	851.5	22.0000	59.4	0.5300	53.5	0.0600	35.6	0.0062
Courbe ajustée	849.2	22.8958	63.3	0.5457	52.9	0.0616	34.6	0.0062

****

METABOLISME CALCIQUE

MODELE A QUATRE COMPARTIMENTS

AJUSTEMENT DE LA COURBE SUR LES PTS EXPTS

****

I=	2	EX(I)=	4270.77	ER(I)=	-.047
I=	3	EX(I)=	2495.55	ER(I)=	-.024
I=	4	EX(I)=	2015.09	ER(I)=	-.009
I=	5	EX(I)=	1829.24	ER(I)=	-.016
I=	6	EX(I)=	1563.56	ER(I)=	-.027
I=	7	EX(I)=	1122.83	ER(I)=	-.042
I=	8	EX(I)=	990.35	ER(I)=	-.047
I=	9	EX(I)=	897.11	ER(I)=	-.046
I=	10	EX(I)=	657.25	ER(I)=	-.052
I=	11	EX(I)=	617.06	ER(I)=	-.053
I=	12	EX(I)=	446.47	ER(I)=	-.051
I=	13	EX(I)=	394.38	ER(I)=	-.049
I=	14	EX(I)=	356.33	ER(I)=	-.045
I=	15	EX(I)=	326.03	ER(I)=	-.045

0 .8515 22.0000 .0594 .5300 .0535 .0600 .0154 .0062 .00023

****

-.0205 .7840 .0029 .0163 -.0015 .0016 -.0016 -.0000 1

I=	2	EX(I)=	4080.99	ER(I)=	.000
I=	3	EX(I)=	2436.02	ER(I)=	-.000
I=	4	EX(I)=	1996.76	ER(I)=	.000
I=	5	EX(I)=	1800.34	ER(I)=	-.000
I=	6	EX(I)=	1522.97	ER(I)=	.000
I=	7	EX(I)=	1077.37	ER(I)=	.000
I=	8	EX(I)=	947.67	ER(I)=	-.002
I=	9	EX(I)=	856.80	ER(I)=	.001
I=	10	EX(I)=	624.78	ER(I)=	.000
I=	11	EX(I)=	586.33	ER(I)=	-.000
I=	12	EX(I)=	424.97	ER(I)=	.000
I=	13	EX(I)=	376.23	ER(I)=	-.000
I=	14	EX(I)=	340.62	ER(I)=	.001
I=	15	EX(I)=	312.16	ER(I)=	-.000

1 .8486 22.7840 .0638 .5463 .0531 .0616 .0149 .0062 .00000

****

```
.0044   .1108   .0000   -.0J06   .0000   .000u   -.0000   -.0000   2

I=    2    EX(I)=   4026.37    ER(I)=   -.002
I=    3    EX(I)=   2439.57    ER(I)=   -.001
I=    4    EX(I)=   1996.52    ER(I)=    .000
I=    5    EX(I)=   1800.05    ER(I)=   -.000
I=    6    EX(I)=   1522.72    ER(I)=    .000
I=    7    EX(I)=   1077.51    ER(I)=    .000
I=    8    EX(I)=    947.93    ER(I)=   -.002
I=    9    EX(I)=    857.15    ER(I)=    .001
I=   10    EX(I)=    625.09    ER(I)=   -.000
I=   11    EX(I)=    586.63    ER(I)=   -.001
I=   12    EX(I)=    425.16    ER(I)=   -.000
I=   13    EX(I)=    376.35    ER(I)=   -.000
I=   14    EX(I)=    340.69    ER(I)=    .000
I=   15    EX(I)=    312.15    ER(I)=   -.000

2   .8492  22.8942  .0633  .5457  .0529  .0616  .034A  .0062  .00000

**************************************************

.0000   .r01)   .0000   .000-   -.0000   .0000   .0000   .0000   3

I=    2    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=    .000
I=    3    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=   -.000
I=    4    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=    .000
I=    5    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=   -.000
I=    6    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=    .000
I=    7    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=    .000
I=    8    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=   -.002
I=    9    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=    .001
I=   10    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=    .000
I=   11    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=   -.000
I=   12    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=    .000
I=   13    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=   -.000
I=   14    EX(I)=   [illegible]    ER(I)=    .000
I=   15    EX(I)=   312.[illegible]    ER(I)=   -.[illegible]

3   .[illegible]  22.[illegible]  .0633  .5457  .0529  .0616  .034A  .0062  .[illegible]

**************************************************
```

Sortie sur imprimante.

La première sortie indicée 0 correspond à la courbe initiale. On peut y lire dans l'ordre les 8 paramètres A_1, A_2, A_3, ... A_8 et la somme S des moindres carrés correspondants, ainsi que les ordonnées de la courbe et les écarts relatifs entre ordonnées de la courbe et ordonnées expérimentales. La deuxième sortie indicée 1 donne les résultats de la lère itération :

- les 8 corrections X_1, X_2, ... X_8
- les ordonnées et écarts de la nouvelle courbe.
- la courbe corrigée et la somme des moindres carrés.

c) APPLICATIONS A DES COURBES EXPERIMENTALES.

On injecte par voie intraveineuse une certaine quantité de calcium radioactif et l'on recueille un certain nombre d'échantillons. Ces échantillons sont traités et l'on détermine sur chacun d'eux la radioactivité spécifique.

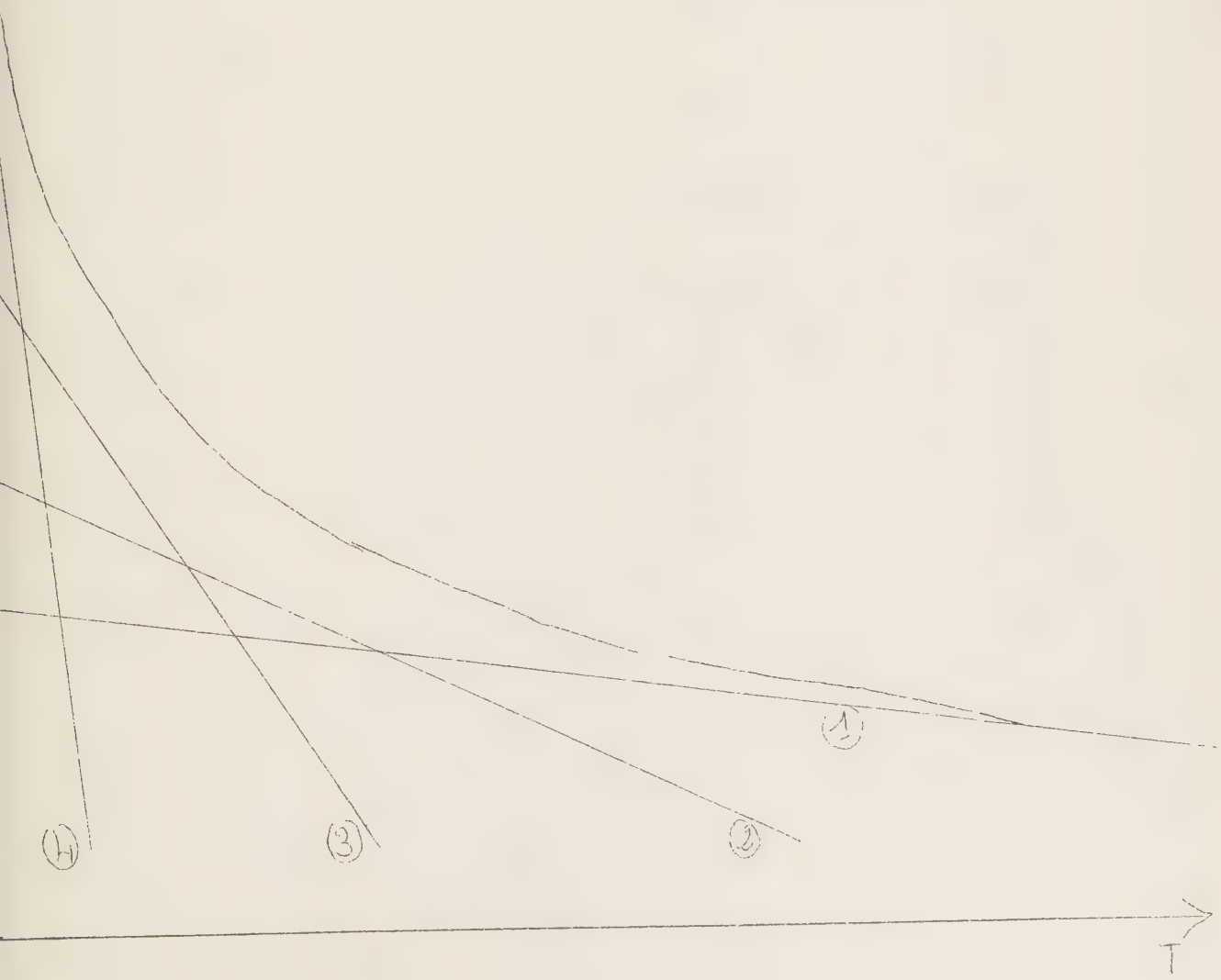
Décomposition graphique.

Sur papier semi-logarithmique, on porte en ordonnées, les radioactivités spécifiques (R.A.S.) et en abscisses les temps correspondants.

On fait passer à travers l'ensemble de ces points une courbe régulièrement décroissante, les derniers points s'alignant sur une droite : c'est la dernière exponentielle.

Par soustraction successive on calcule approximativement les paramètres des autres exponentielles, en admettant que la courbe est de la forme :

$$R_S = A_{10}\exp(-A_{20}xt) + A_{30}\exp(-A_{40}xt) + A_{50}\exp(-A_{60}xt) + A_{70}\exp(-A_{80}xt).$$



On obtient ainsi les 8 paramètres approximatifs de la courbe rapportés à une radioactivité spécifique initiale de 1000.

Affinement de ces paramètres.

Ces paramètres sont ajustés en choisissant comme critère celui des moindres carrés, car les points de mesure ont une dispersion gaussienne, avec le même ordre de grandeur pour la variance (mesure de radioactivité). Ce critère correspond au maximum de vraisemblance au sens statistique (J. LEGRAS, C. MENOT, J. MARTIN) (1968).

ler Exemple.

- Courbe initiale.

$$851.7\, e^{-22.0000\, t} + 76.2\, e^{-1.6500\, t} + 39.6\, e^{-0.0750\, t} + 32.6\, e^{-0.0028\, t}$$

Ordonnées EX (I)	Ecarts Relatifs ER (I)
13.340.37	-3.941
2178.64	-0.063
1753.59	-0.020
1445.82	0.150
1342.56	0.105
1072.93	-0.022
981.39	0.038
801.40	0.057
731.09	-0.015
705.05	0.060
654.83	-0.007
615.37	-0.026
560.70	-0.001
522.05	-0.004

Somme des moindres carrés S = 0.25699

Moyenne des écarts en valeur absolue : 32 %

Ecart maximum : 394,1 %

- Courbe finale

L'ajustement optimum a lieu à la première itération, après quoi, il y a divergence de la somme S.

$$992.0\, e^{-861.3789\, t} + 3.3\, e^{-1.9698\, t} + 2.7.\, e^{-0.0989\, t} + 1.9\, e^{-0.0037\, t}$$

Ordonnées EX (I)	Erreurs relatives ER (I)
2936.57	- 0.088
2165.94	- 0.057
1825.55	- 0.061
1586.24	0.067
1484.16	0.011
1127.01	- 0.073
1012.16	0.008
806.46	0.051
734.54	- 0.020
709.12	0.055
661.27	- 0.017
623.07	- 0.038
562.47	- 0.004
513.60	0.012

Somme des moindres carrés S = 0.00024

Moyenne des écarts en valeur absolue : 4 %

Ecart maximum = 8,8 %

2ème exemple

- Courbe initiale.

$$872.2\, e^{-35.0000\, t} + 110.0\, e^{-0.3080\, t} + 7.9\, e^{-0.0315\, t} + 9.9\, e^{-0.0046\, t}$$

Ordonnées EX (I)	Erreurs relatives ER (I)
5389.61	- 0.996
1688.15	0.139
1514.32	0.120
1330.37	0.076
1036.77	- 0.016
820.09	- 0.172
453.43	- 0.134
237.18	- 0.482
189.98	- 0.357
171.24	- 0.206
148.06	- 0.276
117.88	- 0.179
112.32	- 0.182
107.32	- 0.192

Somme des moindres carrés S = 0.04116

Moyenne des écarts en valeur absolue : 24 %

Ecart maximum = 99,6 %

Courbe finale

Dans ce programme la somme des moindres carrés diverge puis converge à une valeur de 0.00006.

Le meilleur résultat est obtenu à la 7ème itération.

$$387.9\, e^{-14.7909\, t} + 562.3\, e^{-0.3617\, t} + 49.8\, e^{-0.0081\, t} + 0.1\, e^{+0.0381\, t}$$

Ordonnées EX (I)	Erreurs relatives ER (I)
2699.66	0.000
1961.83	- 0.001
1663.69	0.033
1413.52	0.018
1031.36	- 0.011
764.81	- 0.093
387.97	0.105
168.59	- 0.054
141.01	- 0.007
132.20	0.069
120.02	- 0.035
100.01	- 0.000
95.79	- 0.008
91.90	- 0.021

Somme des moindres carrés S = 0.00006

Moyenne des écarts en valeur absolue : 3,2 %

Ecart maximum = 10, 5 %

d) CONCLUSIONS

Les deux exemples précédemment cités montrent que la décomposition graphique donne une moyenne des écarts absolus de 20 à 30 % alors que l'ajustement par ordinateur fait tomber cette valeur à 4 % : les courbes obtenues par l'ordinateur sont donc mathématiquement les plus vraisemblables.

1er exemple.

L'ordinateur nous propose pratiquement une courbe à trois exponentielles, vu que la première est affectée d'un décrément de - 861 et que par conséquent, son action sur la courbe est annihilée dès la première minute. Le premier point expérimental ne se situant pas avant 2 minutes cela revient à dire que son rôle est nul pour le problème qui nous concerne.

Cette première exponentielle, dans le système à quatre compartiments exprime un phénomène très rapide, dont il est impossible de recueillir suffisamment d'information dans une étude en discontinue. Il est donc assez illusoire de vouloir ajuster cette première partie de courbe sur un point expérimental.

C'est ce qui fait la faiblesse du système à quatre compartiments bien que l'on "sente" l'existence de cette exponentielle fugace.

2ème exemple.

Ici l'ajustement nous conduit à une courbe à quatre exponentielles, dont la dernière est à décrément positif.

Cependant son coefficient d'action est faible puisqu'il est de 0,1 °/₀₀ . Au grand maximum, cette exponentielle intervient pour 1, 5 °/₀₀ au temps le plus élevé t = 72 H. On peut donc ici encore considérer que la courbe est une fonction triexponentielle.

Mais le fait que l'ordinateur nous ait proposé une exponentielle "positive" attire notre attention sur le fait qu'il est possible que plusieurs fonctions quadriexponentielles satisfassent à l'approche des points expérimentaux dans l'intervalle d'erreur qui nous est attribué par l'expérience. Nous aurions alors plusieurs solutions mathématiques parmi lesquelles, il nous faudrait retenir celle qui a un sens pour notre problème, à savoir une courbe à quatre exponentielles négatives.

Nous n'avons malheureusement pas eu le temps d'exploiter à fond notre programme ni les quelques idées qu'il a pu nous faire suggérer ; c'est cependant ce que nous ferons par la suite lorsque nous posséderons nos propres moyens de calcul.

4 - ADAPTATION DU PROGRAMME A UNE COURBE TRIEXPONENTIELLE.

Le programme que nous avons présenté est adaptable à une courbe de trois exponentielles. D'une façon plus générale il est valable de 4 à 1 exponentielle. Il suffit pour cela de modifier et de supprimer certaines cartes.

Ainsi pour un programme à 3 exponentielles :

1 - On introduira zéro pour les paramètres de la dernière exponentielle : $A_{70} = 0$ et $A_{80} = 0$.

2 - On modifiera la valeur de N, ordre du système. On prendra N = 6

3 - On effectuera les indiçages avec la lettre N.

4 - On supprimera les deux cartes effectuant la correction de A_{70} et A_{80}.

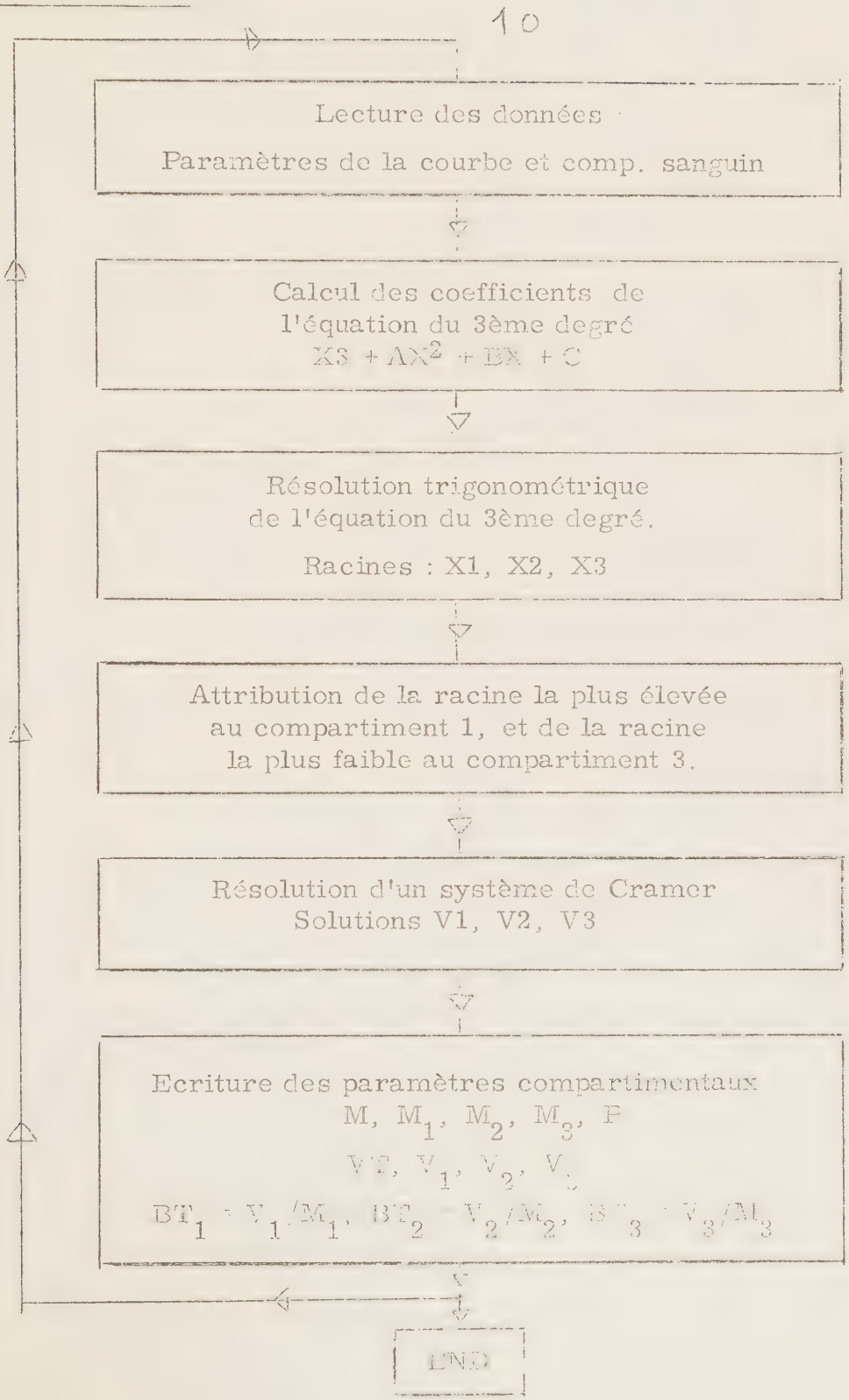
Le programme ainsi obtenu pourra être utilisé pour les courbes triexponentielles du Fer et du Calcium dans le cas où l'on utilise un système à 3 compartiments.

Ce programme n'est pas limitatif au calcium, mais peut être facilement adapté à tout modèle utilisant des exponentielles.

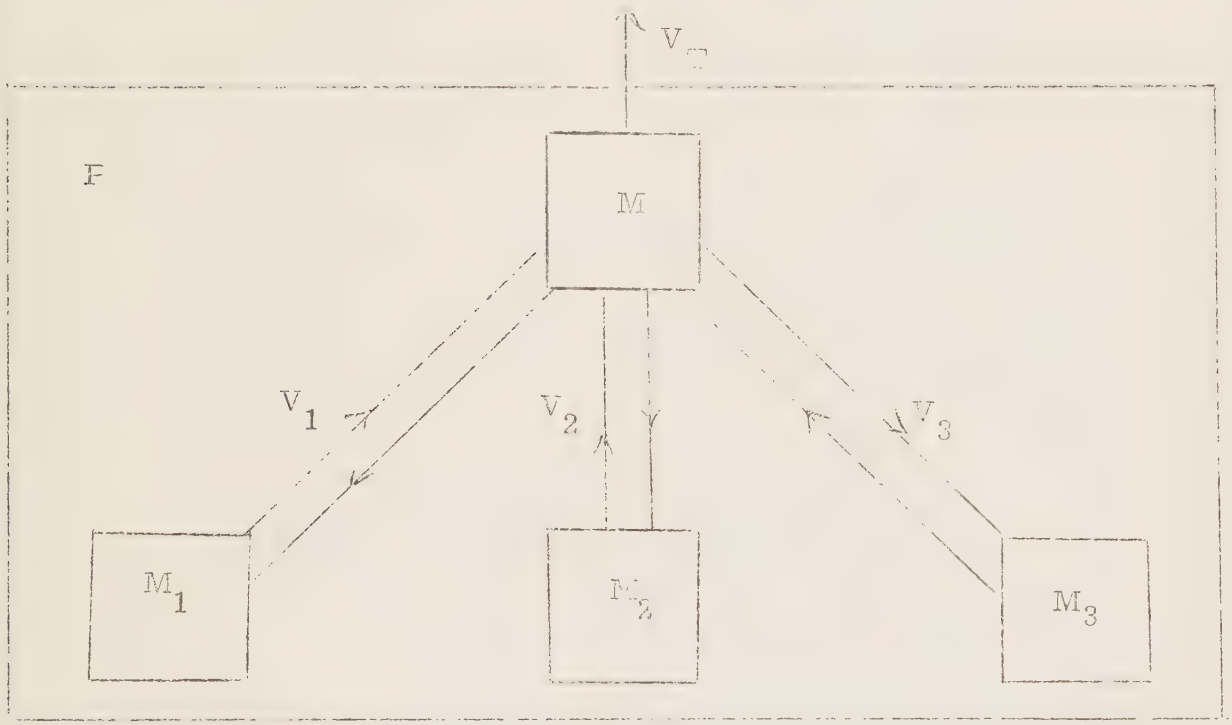
C - DETERMINATION DES PARAMETRES COMPARTIMENTAUX.

La recherche de la courbe la plus probable constitue le premier temps de calcul. Ainsi lorsqu'on a obtenu une courbe à quatre exponentielles négatives par un moyen objectif, on introduit les 8 paramètres dans un nouveau système de calcul, lequel nous donnera les paramètres définissant les compartiments. Ce calcul nous l'avons également confié à l'ordinateur.

a) ORGANIGRAMME.



Ces paramètres correspondent au diagramme suivant :



LISTING

```
...FS          VERSION 2, LEVEL 1   DATE [illegible]

...ITE(6,1)
...RMAT(' ',23X,'DECOMPOSITION [illegible]
...OMPARTMENT([illegible])
...ITE(6,2)
...RMAT('O',6X,'[illegible]
...'V3',[illegible],7X,'BT1',7X,'BT2',7X,'BT3')
...D(5,3)A1,A2,A3,A4,S1,S2,S3,S4,Y
...RMAT([illegible])
...A1+A2+A3+A4
...[illegible]
...[illegible]
...[illegible]
...[illegible]
...[illegible](3.*A*A)-2.*B*B/(3.*A*A)+C/A
...[illegible]*B*B/(27.*A*A*A)-C*B/(3.*A*A)+D/A
...[illegible]P*P*P+27.*Q*Q)4,4,5
...[illegible]
...=ARCOS(3.*Q/(2.*P)*SQRT(-3./P))
...2.*SQRT(-P/3.)*COS(PHI/3.)-B/(3.*A)
...3.*SQRT(-P/3.)*COS(PHI/3.+2.093)-B/(3.*A)
...2.*SQRT(-P/3.)*COS(PHI/3.+4.[illegible])-B/(3.*A)
...=AMAX1(X1,X2,X3)
...=AMIN1(X1,X2,X3)
...[illegible]
...=-B/A+S1+S2+S3+S4
...C/A-[illegible]
...-D/A+S1*S2*S3+[illegible]
...A*S1*S2*S3*S4[illegible]
...[illegible]
...[illegible]
...[illegible]
...[illegible]
...DT1/DT*Y*24.
...DT2/DT*Y*24.
...DT3/DT*Y*24.
...-A1[illegible]
...V1/(BT1*24.)
...V2/(BT2*24.)
...V3/(BT3*24.)
...Y+Y1+Y2+Y3
...TE(6,7)Y,Y1,Y2,Y3,[illegible],BT1,BT2,BT3
...MAT(12F10.3)
...OLD
...
```

c - EXEMPLE.

Ici nous donnons en entrée une série de 8 données, correspondant à 8 courbes. Le résultat est transcrit deux minutes plus tard.

DONNEES.

	A1	A2	A3	A4	S1	S2	S3	S4	M
A	850.0	62.8	52.6	34.6	23.0000	-0.5500	0.0620	0.0064	0.32
B	"	"	"	"	-0.000	"	"	"	"
C	"	"	"	"	01.0000	"	"	"	"
D	"	"	"	"	05.0000	"	"	"	"
E	"	"	"	"	10.0000	"	"	"	"
F	"	"	"	"	50.0000	"	"	"	"
G	"	"	"	"	70.0000	"	"	"	"
H	"	"	"	"	90.0000	"	"	"	"

Les courbes ont pour formule générale :

$$A1\, e^{S1\, t} + A2\, e^{S2\, t} + A3\, e^{S3\, t} + A4\, e^{S4\, t}$$

Le tableau ci-dessus montre que les 8 courbes ne diffèrent les unes des autres que par le seul paramètre S1.

Nous voulions par cette petite expérience avoir une notion de l'incidence de S1 sur l'ensemble des paramètres compartimentaux.

RESULTATS

Les 8 lignes donnent les résultats de A, B, C, D, E, F, G, et H.

	M	M1	M2	M3	P
A.	0.320	1.547	1.345	3.095	6.308
B.	0.320	0.021	0.021	0.013	0.375
C.	0.320	0.015	1.202	3.676	5.214
D.	0.320	0.736	1.770	3.498	6.324
E.	0.320	1.216	1.526	3.353	6.416
F.	0.320	1.691	1.283	2.682	5.975
G.	0.320	1.726	1.279	2.432	5.756
H.	0.320	1.751	1.288	2.122	5.482

	VI	V2	V3	VT
A.	136.723	10.294	2.219	1.199
B.	0.261	0.029	0.002	0.000
C.	0.215	3.609	1.932	1.064
D.	18.393	11.121	2.244	1.175
E.	51.185	10.948	2.249	1.190
F.	313.359	9.987	2.143	1.203
G.	444.017	9.946	2.085	1.204
H.	633.403	9.956	2.000	1.205

	BT1	BT2	BT3
A.	3.682	0.319	0.030
B.	0.516	0.058	0.007
C.	0.583	0.125	0.022
D.	1.042	0.262	0.027
E.	1.754	0.299	0.028
F.	7.723	0.324	0.033
G.	10.721	0.324	0.036
H.	15.069	0.322	0.039

Nous tenons à remercier très vivement pour son aide précieuse dans la réalisation technique de ce programme, Monsieur Gérard COMBERTON.

CHAPITRE VI

APPLICATIONS MEDICALES A QUELQUES CAS CLINIQUES

- 0 -

CHAPITRE VI

APPLICATIONS MEDICALES A QUELQUES CAS CLINIQUES.

I - INTRODUCTION

Jusqu'à présent nous avons envisagé les compartiments sous un angle technique, en montrant d'une part que c'était un moyen de simuler un phénomène de diffusion et d'échange passif, et en nous amenant d'autre part, à entreprendre des calculs fastidieux, lesquels nous ont portés à envisager une automatisation du problème.

On peut se demander ce que donne la pratique d'une telle exploration fonctionnelle, c'est pourquoi nous rassemblerons dans ce chapitre un certain nombre de bilans se rapportant à plusieurs types de troubles afférents au métabolisme du calcium. Ceci pourra nous servir, par la suite, de base de discussions au sujet de la valeur pratique d'une telle exploration.

II - RESULTATS DE DECOMPOSITION DE FOND COMMUN.

a) Normale théorique.

: Compartiment sanguin	: 1	2	3	Pool total
300	900	1600	3500	6300

Ce sont là les valeurs moyennes trouvées par MILHAUD et rapportées par A. LICHTWITZ et R. PARLIER.

Nous avons d'ailleurs retrouvé cet ordre de grandeur pour les valeurs de chaque compartiment chez des sujets normaux.

b) Maladie de Paget.

Compartiment sanguin		1	2	3	Pool total
A	300	945	2172	14 447	17.864
B	388	1046	5913	26 891	34.238

Ces deux exemples montrent une très forte augmentation du pool calcique total constituée pratiquement par le dernier compartiment, le compartiment d'échange lent, celui que l'on nomme compartiment osseux.

c) Hyperparathyroïdie.

Nous trouvons dans l'hyperparathyroïdie franche une nette augmentation du pool total, augmentation intéressant tous les compartiments.

Compartiment sanguin	1	2	3	Pool total
330	1530	5300	7500	14660

d) Hypoparathyroïdie

Ici les bilans sont à l'inverse de ceux obtenus pour l'hyperparathyroïdie.

A savoir un effondrement de tous les compartiments.

Compartiment sanguin	1	2	3	Pool total
180	362	1095	1980	3617

e) Tétanie normo-calcique.

MILHAUD, AUBERT, BOURICHON et KLOTZ (1959) ont étudié les compartiments chez des sujets présentant des tétanies avec calcémie normale et rapportent les valeurs moyennes suivantes :

Compartiment sanguin	1	2	3	Pool total
356	806	780	1955	3 897

Ce tableau montre un abaissement net des compartiments 2 et 3. Le compartiment 2 serait un compartiment tissulaire et les résultats ci-dessus expliqueraient la tétanie par carence calcique tissulaire.

III - PROBLEME DES INSUFFISANTS RENAUX.

Nous avons eu l'occasion d'effectuer quelques décompositions de fond commun chez des sujets présentant une insuffisance rénale avancée, ainsi que des troubles du métabolisme phosphocalcique.

1°) Rappels sur les troubles du métabolisme phosphocalcique au cours de l'insuffisance rénale.

Il est maintenant bien établi que l'insuffisance rénale est très souvent accompagnée d'une ostéodystrophie mise en évidence par une anatomie pathologique de l'os, des glandes parathyroïdes, ainsi que par des syndromes biochimiques.

a-) Syndrome anatomique.

- anatomie pathologique de l'os.

STANBURY (1962 et 1968) souligne que l'on a trop longtemps négligé, dans le passé, l'étude directe de l'os.

Des études radiographiques et des ponctions biopsies ont montré que l'on avait à faire à une "ostéite fribeuse généralisée" (ALBRIGHT, BALL 1960, BERNER, FOLLIS, GILMOUR, GARNER) qui serait l'expression d'un hyperparathyroïdisme secondaire.

- Anatomie pathologique des glandes parathyroïdes.

Une hyperplasie de ces glandes a été mise en évidence chez des insuffisants rénaux, soit après l'autopsie, soit après ectomie de ces glandes dans le but de protéger un rein transplanté.

b-) Syndromes biologiques.

Nous rassemblerons dans un tableau les principales affections biologiques que présentent les insuffisants rénaux ayant un trouble du métabolisme phosphocalcique.

Troubles rénaux	Troubles phosphocalciques.
1°) Clearance de la créatinine faible.	1°) Calcémie abaissée ou normale.
2°) Etat d'acidose	2°) Phosphatémie légèrement élevée ou normale.
3°) Urémie élevée	3°) Taux de parathormone sanguine élevée.
4°) Protéinurie	4°) Absorption intestinale du calcium faible.
	5°) Vitamine D. : Absorption intestinale normale. / Métabolisme anormal. / Elimination urinaire anormale.
	6°) Insuffisance de minéralisation osseuse.

D'après ce tableau nous constatons un trouble de l'absorption intestinale du calcium bien qu'il n'y ait pas carence en vitamine D. sur le plan alimentaire.

Par contre, les travaux de AVIOLI , STANLEY BIRGE, WONLEE et SLATOPOLSKY (1968), ont montré qu'il existait un trouble du métabolisme de la vitamine D. : celle-ci serait en grande partie catabolisée en métabolites inactifs alors que chez des sujets normaux ces métabolites sont pour certains plus actifs que la vitamine D_3 elle-même.

La filtration glomérulaire chez ces sujets est réduite, et l'élimination urinaire est comprise entre 10 et 60 mg/jour (STANBURY 1962), (LICHTWITZ 1960). Cependant, l'excrétion fécale est telle que le bilan est à peu près équilibré avec peut-être une faible valeur négative, qui pourrait être à la longue responsable du déficit de minéralisation.

Ce n'est cependant pas selon STANBURY (1968), la raison majeure expliquant cette déminéralisation.

Devant un tableau de rachitisme et d'ostéomalacie, STANBURY (1968), GARNER et BALL, ainsi que KAYE et CODL, pensent que le taux de formation de la nouvelle matrice osseuse dépasse le taux de minéralisation de l'ostéoïde.

Il y aurait une insuffisance de minéralisation relative, sans déficit local du calcium et de phosphore et tout particulièrement du produit Ca $\times$ P.

L'acidose a été invoquée par certains auteurs (RELLMAN et Coll, 1968) comme étant partiellement responsable de la déminéralisation alors que d'autres ont montré que l'alcalinothérapie n'améliorait pas cette insuffisance de minéralisation.

L'hyperparathyroïdisme secondaire consécutif à l'ostéomalacie est masqué par l'insuffisance rénale du sujet.

La phosphatémie normale ou légèrement élevée serait due à l'insuffisance de filtration glomérulaire.

BERSON et YALOW (1966) indiquent que le taux de parathormone circulante est plus élevé chez les insuffisants rénaux que chez des sujets présentant un adénome parathyroïdien, et cela d'autant plus que l'insuffisance rénale est sévère et ancienne.

C'est là un ensemble de constatations rapportées par certains auteurs au sujet des troubles phosphocalciques rencontrés chez les insuffisants rénaux chroniques, mais qui n'établissent pas d'une façon précise une maladie déterminée d'ordre phosphocalcique. Il nous a paru intéressant d'effectuer chez ces sujets une décomposition du fond commun calcique, la méthode simplifiée à pool unique n'apportant rien par la dimension du pool, qui apparaissait très généralement normale.

2°) Décomposition du fond commun.

La masse du compartiment sanguin est obtenue en multipliant la calcémie par le volume plasmatique, lequel est calculé par déduction à partir du poids et de la taille du sujet.

De façon à normaliser les résultats nous avons préféré les rapporter à une masse unité que constituerait le compartiment sanguin.

Autrement dit, la masse des pools est divisée par la masse théorique du calcium sanguin.

Ainsi les valeurs normales des différents compartiments sont :

Compartiment sanguin	1
Compartiment 1 (rapide)	3
Compartiment 2 (moyen)	4
Compartiment 3 (lent)	12
Pool total	20

Dans le tableau ci-dessous, nous porterons les valeurs relatives aux différents compartiments obtenus dans 9 cas d'insuffisances rénales.

Remarque : Le cas numéro VIII, est celui d'un homme d'une cinquantaine d'années, suspect cliniquement d'hyperparathyroïdie, ce que semblerait confirmer l'ensemble des paramètres compartimentaux qui sont nettement accrus et en particulier le turn-over. Aussi doit-il être soustrait des 8 autres cas, dont les résultats sont plus homogènes entre eux.

	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	Normale
Compartiment sanguin	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Compartiment 1	3	3	3,7	6,3	1,5	5	6,3	6,3	8,4	3
Compartiment 2	21	8,5	4,8	10,3	3,5	4,3	32,7	27	5	4
Compartiment 3	7	14	3	0	2,6	13	0,6	30	5	12
Pool total ou fond commun	31	25,5	11,5	16,6	7,6	22,3	39,6	63,3	18,4	20
Turn-over V_T	1802	590	866	633	339	419	630	2250	1646	1200 mg/j

Ces résultats bien qu'en nombre insuffisant montrent d'une façon générale un abaissement du compartiment 3 et une élévation des compartiments 1 et 2, avec un transfert de 3 vers 2 et 1.

Le pool total est parfois augmenté, parfois diminué, c'est-à-dire non significativement anormal dans l'ensemble.

Le turn-over est d'une façon générale abaissé aux environs de 0,600 g/jour, la normale étant de 1,200 g/jour. Or, si l'on se souvient que le V_T est la somme de Vu excrétion urinaire, Vf excrétion endogène fécale, et Vo^+ fixation osseuse avec la répartition suivante :

Vu : 200 mg/jour
Vf : 100 mg/jour
Vo^+ : 900 mg/jour.

= V_T : 1200 mg/jour

on en déduit facilement un effondrement du Vo^+, vitesse d'accrétion osseuse.

M. OLMER (1968) a également obtenu par le ^{45}Ca des bilans avec effondrement du Vo^+.

En conclusion : Ces bilans effectués chez quelques insuffisants rénaux tendent à montrer :

- d'une part, une augmentation de la fraction labile du fond commun, expliquée par le transfert du compartiment 3 vers les compartiments 2 et 1.

- d'autre part, une mauvaise fixation osseuse de l'élément calcium.

DISCUSSIONS

lère Partie.

Les compartiments et leurs valeurs biologiques.

Devant un système à trois compartiments reliés à un compartiment central, l'espace vasculaire, véritable plaque tournante des échanges calciques, certains auteurs tels que NEER R et Coll. ont cherché à concrétiser un système ayant au départ un caractère abstrait.

Il est en effet souhaitable de pouvoir mettre un nom sur ces compartiments, de même qu'il est trop souvent tentant de le faire.

Il est souhaitable de savoir ce que représentent ces compartiments si l'on veut en tirer profit sur le plan du diagnostic et sur celui de la thérapeutique. Dans la mesure où un trouble du métabolisme calcique existe, le clinicien peut attendre d'un bilan calcique soit une confirmation, ou bien alors s'il ne possède pas assez d'éléments sur le plan clinique, il en attend un véritable diagnostic biologique. Cela peut arriver lorsqu'à la suite d'une maladie "primaire" on redoute une incidence sur le métabolisme du calcium et que l'on désire un diagnostic précoce pour ne pas attendre une manifestation clinique ou radiologique, plus sûre certainement, mais plus tardive.

NEER et Coll. ont réalisé chez l'homme des bilans au calcium 4
et à partir de la courbe de radioactivité spécifique sanguine ont calculé à l'aide du modèle les courbes d'apparition de la radioactivité dans les divers compartiments.

Parallèlement à l'aide d'un comptage externe ils ont établi les courbes d'apparition de la radioactivité au niveau des genoux et de la taille.

La courbe des genoux cadrait très grossièrement avec celle du dernier compartiment, celle de la taille avec le premier et deuxième compartiment.

C'est ainsi que l'on s'entend à l'heure actuelle pour dire que le premier compartiment représenterait un calcium extracellulaire, le deuxième compartiment un calcium tissulaire, et le troisième compartiment un calcium d'origine osseuse.

D'autre part, MILHAUD G., AUBERT J.P., BOURICHON J. et KLOTZ H. P., ont trouvé par le calcium 45, chez des sujets atteints de tétanie constitutionnelle, un compartiment 2 relativement effondré, ce qui semble renforcer l'idée que ce compartiment serait essentiellement cellulaire.

Que penser de tout ceci ?

Il est certain que ces expériences ont montré une part de vérité, mais cette concrétisation du problème doit se faire avec une grande prudence.

Il est très probable que ces compartiments ne représentent rien du point de vue anatomique, sauf le compartiment sanguin qui l'est par définition, car une fraction de calcium appartenant à un secteur anatomique quelconque participera aux trois compartiments avec certainement des coefficients de partage différents.

Ainsi on peut imaginer que le calcium d'origine osseuse participera essentiellement au compartiment numéro trois le plus lent, mais aussi au compartiment deux et un.

Ce dont on est sûr c'est que ces compartiments sont des entités cinétiques. Mis à part le calcium sanguin qui n'entre que pour une faible partie dans le fond commun calcique, ce dernier est constitué par trois fractions de calcium de labilité différente et qui sont grossièrement ainsi réparties :

Fond Commun 100 %	compartiment 1	: 15 %	"très labile"
	compartiment 2	: 25 %	"moyen, labile"
	compartiment 3	: 60 %	"peu labile "

Raisonnablement l'interprétation des compartiments se limite là. Vouloir en dire plus est une extrapolation gratuite jusqu'à preuve du contraire.

Cette preuve, elle reste à faire et à notre avis elle ne pourra réellement se faire que sur l'animal ; sur le rat par exemple en mettant en œuvre des procédés de sidération à l'azote liquide et de comptage sur des coupes à des temps échelonnés à partir de l'injection d'une dose de calcium 47.

Les bilans calciques par décomposition de fond commun n'en sont encore qu'au stade expérimental.

2ème partie : Choix du nombre de compartiments définissant le modèle

Nous avons souligné au début de notre exposé qu'une des difficultés des méthodes compartimentales résidait dans le choix du nombre d'exponentielles définissant la courbe et donc de compartiments.

1 - Système à 4 compartiments.

C'est celui qui semblerait être théoriquement le plus précis, puisqu'il fait intervenir la première exponentielle, très rapide qui correspond à un compartiment très labile.

Cependant nous sommes techniquement limité, dans la mesure où nous étudions un phénomène en discontinue.

Les échanges rapides des premieres minutes après l'injection sont très difficiles à capter et même si l'on y arrive on le fait avec une trop grande imprecision.

2 - Système à trois compartiments.

C'est le système qui nous paraît être le meilleur et qui a d'ailleurs été expérimenté par MASSIN J. P. et VALLEE G.

En effet, la courbe à trois exponentielles permet d'étudier le phénomène à une échelle de temps plus compatible avec les moyens dont nous disposons. Il suffit pour cela de considérer que l'on fait une injection de calcium radioactif non plus dans le compartiment sanguin, mais dans un compartiment dont le volume de distribution du traceur lui est supérieur et que l'on considèrera comme compartiment d'injection.

On pourra alors par extrapolation à l'origine de la courbe de R.S.A. déterminer la radioactivité spécifique initiale. Connaissant la radioactivité injectée on en déduira rapidement la dimension du compartiment d'injection.

D'autre part, cette courbe triexponentielle se prêtera mieux à un lissage par la méthode des moindres carrés en ne faisant plus intervenir les coefficients arbitraires d'une exponentielle trop rapide. Si le système à trois compartiments se trouve être plus simple, il n'en demeure pas moins vrai que l'ordinateur est toujours souhaitable.

MASSIN et VALLEE ont pu montrer par leurs expériences, où les résultats de bilans par décomposition graphique manuelle étaient différents de ceux obtenus après lissage de courbe, que la mécanisation écartait la partie subjective de la question.

3ème partie : L'ordinateur à la portée de tous.

Certes, mais si l'ordinateur est un outil puissant et fascinant il est également très couteux et d'autant plus qu'il n'est jamais utilisé au maximum. Il existe entre les vitesses électroniques de l'unité centrale et mécanique des périphériques une disproportion énorme : elle peut atteindre un rapport de un à mille. Et les constructeurs le savent bien ! C'est pourquoi, ils ont cherché rapidement le moyen de faire travailler l'ordinateur sans attendre les périphériques, et ont été amenés aux notions de simultanéité, multiprogrammation et multitraitement. La technique de miniaturisation a permis de créer le système 360 qui apporte la solution au problème ainsi posé par les anciens ordinateurs.

En particulier la multiprogrammation connait, depuis, peu, une expansion rapide du fait de l'introduction des techniques de Time-Sharing, dont notre laboratoire bénéficie depuis peu.

Disons un mot du Time-Sharing puisqu'il est à l'ordre du jour.

C'est le : "partage de temps" d'un ordinateur capable de travailler en multiprogrammation et en accès direct à distance. Plusieurs utilisateurs peuvent ainsi simultanément faire exécuter leur programme en le demandant de leur terminal, et avoir l'impression que l'ordinateur leur est exclusivement réservé. L'unité centrale de l'ordinateur auquel l'utilisateur est relié par son terminal, répartit son temps entre les différents programmes dont les déroulements sont imbriqués mais ne sont pas exécutés simultanément.

Ce nouveau type de matériels symbolise la plus récente génération des ordinateurs qui atteignent un stade de perfectionnement tel que leur champ d'application est désormais illimité, et par conséquent la recherche médicale doit en profiter au maximum.

CONCLUSIONS

Le but de notre travail a été :

- d'explorer une technique d'étude de métabolisme au moyen d'un indicateur isotopique et d'un modèle compartimental, appliquée au cas du calcium.

- de programmer le modèle à quatre compartiments dans sa phase graphique et dans sa phase de calcul,

- enfin d'appliquer cette technique à des décompositions de fond commun chez des insuffisants rénaux chroniques.

Ainsi dans un premier chapitre, nous faisons un rappel sur la méthode des indicateurs et sur le modèle de métabolisme en biologie en abordant le problème des compartiments pour l'étude des cas les plus favorables, c'est-à-dire des systèmes en équilibre et en état stationnaire.

Dans un deuxième chapitre, nous réalisons l'analyse de la courbe de radioactivité spécifique sanguine du calcium pendant la première semaine après l'injection d'une dose traceuse de calcium 45.

Dans cet intervalle de temps la courbe traduit un phénomène transitoire d'équilibration, suivie d'un régime stationnaire correspondant à la partie linéaire en coordonnée semi-logarithmique.

Le régime stationnaire représentant l'état d'un pool unique à partir duquel on établit un véritable bilan du calcium. Le régime transi-

toire traduisant l'équilibration de ce pool unique, encore appelé fond commun calcique, qui se trouve être constitué par plusieurs fractions de calcium de labilité différente.

Nous abordons les problèmes concernant le choix d'une courbe d'approche et le choix du modèle.

On y trouve également un mode opératoire.

Dans le chapitre trois, nous traitons d'une façon très générale les différentes méthodes de résolutions d'un système d'équations différentielles simultanées, linéaires, à coefficients constants qui est le plus souvent utilisé.

Dans le chapitre quatre, nous résolvons le cas particulier à quatre compartiments qui concerne notre problème, c'est-à-dire la décomposition du fond commun calcique.

Dans le chapitre cinq, ayant auparavant mis en évidence les calculs à réaliser pour mener à bien l'analyse, nous avons établi un programme de lissage de courbe par la méthode des moindres carrés. Ce programme a été vérifié sur une courbe théorique, ainsi qu'un programme de calcul pour la détermination des paramètres compartimentaux. Un tel programme a également été proposé par VALLEE G, BELIN J. P. et Coll.

Cette automatisation de l'analyse compartimentale permettra d'établir de nombreux dossiers qui feront l'objet d'un traitement statistique par la suite.

Dans le chapitre six, nous rassemblons des résultats de décomposition de fond commun relatifs à quelques cas pathologiques, et nous donnons des résultats relatifs à des insuffisants rénaux chroniques.

Enfin, l'ensemble de ces chapitres nous conduit à une discussion dont :

- la première partie traite de la signification biologique des compartiments.

- la deuxième partie justifie notre choix d'un système à trois compartiments pour l'analyse biologique.

- la troisième partie souligne la possibilité d'accès à l'ordinateur d'un laboratoire de biologie grâce aux procédés de Time-Sharing.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALONSO (G.L. et Coll.
"Kinetics of calcium metabolism"- Acta physiol. Lat. Amer. - 1965, 15, 333-343.

2 - AUBERT (J.P.) et MILHAUD (.G.)
"Méthode de mesure des principales voies du métabolisme calcique chez l'homme". - Biochimica et Biophysica acta - 1960, 39, 122-139

3 - AVIOLI Louis V, STANLEY BIRGE, SOOK WON LEE, and EDVARDO SLATOPOLSKY.
"The metabolic Fate of Vitamin D_3 - ^{3}M in chronic Renal Failure." - The Journal of Clinical investigation - 1968, 47, 2239-2252.

4 - BERSON (S.A.) and YALOW (R.S.)
"Parathyroïd hormone in plasma in aderomatous hyperparathyroïdes uremia and bronchogenic carcinoma". - Science, 1966, 154, 907.

5 - BORDIER (P.M.) et Coll.
"Effect of intravenous vitamin D ou Bone and Phosphate metabolisme in osteomalacia". - Calcified Tissues Research - 1969, 4, 78, 83.

6 - BOULARD (C.) et Coll.
"Reflexions cliniques, biologiques et anatomopathologiques sur 15 cas d'adénomes parathyroïdiens". - Annales d'endocrinologie - 1969, 30 4, 501-517.

7 - BRYAN DANFORD and HUGHES (H.M.)
"The negative exponential with cumulative error" - Biometrics, 1968, Juin 363-376.

8 - COLLIGNON (G.) et BLANQUET (P.)
"Exploration du métabolisme phospho-calcique par le calcium radio-actif". - Bordeaux Médical - 1968, 10, 1839-1844.

9 - COHN (S.H.) et Coll.
"Formulation and Testing of a compartimental Model for Calcium metabolism in man". - Radiation research - 1965, 26, 319-333.

10 - GARNER (A.) et BALL (J.)
"Quantitative observations on mineralised and unmineralised bone in chronic renal azotaemia and intestinal malabsorption syndrone." - J. Path. et Bad. - 1966, 91, 545.

11 - HEANEY et Coll.
"A normal reference standard for radiocalcium turn-over and entretien in humans". - J. Lab. Clin. Med. - 1964, 64, 1, 21-28.

12 - HEARON John Z.
"Prosperties of solution of the dissufion - reaction équation II." - Bulletin of mathematical biophysics - 1968, 30, 333-340.

13 - HEARON John Z.
"The differential equations for specific activities in a distributed tracer systems". - Bulletin of mathematical Biophysics - 1968, 30, 325-330.

14 - KAYE (M.) - PRITCHARD (J.E.) - HALPENNY (G.W.) - and LICHT (W.)
"Bone disease in chronic renal failure with particular reference to osteoscléroses". - Medicine, 1960, 39, 157.

15 - LEGRAS (J.) - Mlle MONOT (C.) - MARTIN (J.)
"Ajustement numérique, à partir de résultats expérimentaux, des coefficients d'échange d'un système linéaire de compartiments biologiques par une méthode matricielle basée sur la transformation de Laplace". - Annales de Physique Biologique et Médicale - 1968, 21, 1, 24.

16 - LICHTWITZ (A.) - De SEZE (S.) - PARLIER (R.) - HIOCO (D.) et BORDIER (P.H.)
"L'hypocalciurie glomérulaire". - Bull. et Mem. Med. Hôp. Paris 1960, 76, 98.

17 - LICHTWITZ (A.) - PARLIER (R.)
"Os et métabolisme du calcium à l'état pathologique". - Ed. Expansion scientifique Française".

18 - MASSIN (J. P.) et VALLEE (G.)
"Etude isotopique du métabolisme calcique chez 10 sujets, selon les méthodes à trois compartiments. Comparaisons des analyses graphiques et par ordinateur." - Ann. Endocrinologie - 1969, 30, 3, 417-422.

19 - MILHAUD (G.) - AUBERT (J. P.) - BOURICHON (J.) - KLOTZ (H. P-
"Etude du métabolisme du calcium par le calcium 45 dans la tétanie constitutionnelle et dans l'hypoparathyroïdisme". - Ann. Endocr. - 1959, 20, 288.

20 - NEER (R.) - BERMAN (M.) - FISHER (L.) - et ROSENBERG (L.E.)
"Multicompartmental analysis of calcium Kinetics in Normal adult males". - Journal of Clinical Investigation - 1967, 46, 8, 1364-1379.

21 - OLMER (M.) SALVADORI (J.M.) et PAULIN (R.)
"Exploration des troubles du métabolisme du calcium dans l'insuffisance rénale chronique par le ^{45}Ca." - Société de Nephrologie - 1968, Séance du 9 Novembre, 302-310.

22 - RELMAN (M.D.)
"The acidosis of renal disease". - The american journal of medicine 1968, 44, 5, 706-713.

23 - SHEPPARD (C.W.)
"Basic Principles of the tracer method". - John Wiley & Sons, Inc, New-York - London 1962.

24 - STANBURY (S.W.)
"Bone disease in uremia" - The american journal of medicine - 1968, 44, 5, 714-724

25 - STANBURY (S.W.) & LUMB (G.A.)
"Metabolic studies of renal asteodystrophy. I. Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism in richets, osteomalocia and hyperparathyroïdism complicating chronic uremia and the osteomalocia of the adult Fanconi syndrome.

26 - STANBURY (S.W.) et LUMB (G.A.)
"Parathyroid fonction in chronic renal failure" - Quart J. Med. - 1966, 35, 1.

27 - VALLEE (G.) - BELIN (J.P.) - BEAUGAS (C.)
"Programme approchant par une courbe pluriexponentielle des données expérimentales discrètes obtenues chez l'homme par détection radioactive". - Service développement scientifique I.B.M. Reamur.

28 - VOGEL
"Théorie des systèmes évolutifs". - Ed. Gauthier Villard. Paris.